GREGG M. SINCLAIR LIBRARY
UNIVERSITY OF HAWAII

EXPERIENTIA

MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Herausgeber:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redaktion: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG., BASEL 10 – SCHWEIZ – SUISSE – SVIZZERA – SWITZERLAND
Telephon: Basel Nr. 4 98 00 – Telegr.-Adr.: Edita Basel

Vol. I - Nr. 6 15. September 1945 Fr. 2.—

INHALT - SOMMAIRE - SOMMARIO - CONTENTS

PL. A. PLATTNER: Penicillin 167
G. SWOBODA: Zur Thermodynamik der Trombenbildung 180
W. H. SCHOPFER: Les tests microbiologiques pour la détermination des vitamines . 183

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires
Comunicati provvisori - Preliminary reports

A. OSTROWSKI: Ein Unabhängigkeitssatz für irreduzible Integrale 195
PL. A. PLATTNER, N. CLAUSON-KAAS: Über Lyco-marasmin, den Welkstoff aus *Fusarium lycopersici* SACC. 195
W. JADASSOHN, H. E. FIERZ: Pilzkulturen auf Löschpapier 196
V. PRELOG, S. SZPILFOGEL: Die Konstitution des Strychnins. 197
J. K. LUBANSKI, L. ROSENFELD: On the disintegration of the deuteron by electron impact 198
J. H. MÜLLER: Über die Verwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen zur Erzielung von lokalisierten biologischen Strahlenwirkungen 199
F. W. PAUL GÖTZ, PH. CASPARIS: Die Aroser Trombe vom 13. August 1945 200
L. RÜEDI, W. FURRER: Tonhöheempfindung («pitch») und akustisches Trauma . . 201

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications - Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

Hearing, its Psychology and Physiology. By S. Smith Stevens and Hallowell Davis (John Wiley, New York), 1938 (Ref. L. Rüedi und W. Furrer) 202
Lebendige Gewebelehre. Von Vonwiller (Kommissionsverlag Zollikofer & Co., St. Gallen), 1945 (Ref. F. Rintelen) 204

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (100) Jahren - The Place of Science and International Scientific Cooperation in Post-War World Organisation - Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie - Corrigenda 205/206

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;

2. kurze *vorläufige Mitteilungen* aufzunehmen;

3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;

2. *brevi relazioni;*

3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni,* come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

«Experientia»

1. publiera des *articles originaux* écrits dans une des langues principales sur les recherches scientifiques récentes;

2. publiera de *brèves communications;*

3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various contries;

2. to publish *brief reports;*

3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings,* as well as through other communications.

EXPER.

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Bei direkter Zustellung durch den Verlag kostet das Jahresabonnement Fr. 20.—. Beim Versand ins Ausland erfolgt Zuschlag der Portokosten. Preise in Schweizerwährung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 25 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 20. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten für ihre Beiträge ein Honorar und auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5 × 21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: 1/1 Seite Fr. 200.—, 1/2 Seite Fr. 120.—, 1/4 Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

---

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an, chez l'éditeur, fr. 20.—; pour l'étranger port en sus. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 25 jours avant la parution, c'est-à-dire le 20 du mois pour le numéro du mois suivant.

Il sera versé des honoraires aux auteurs pour leurs communications, et ils recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm., sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture, s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: 1/1 page fr. 200.—, 1/2 page fr. 120.—, 1/4 page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta a ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla Casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo, fatto presso la casa editrice, è di fr. 20.—. Per la spedizione all'estero vanno aggiunte le spese postali. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera. Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata Casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 25 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 20 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono per i loro contributi un onorario e, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5 × 21 cm., senza copertina. Il costo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: 1/1 pag. fr. 200.—, 1/2 pag. fr. 120.—, 1/4 pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is frs. 2.—, by annual subscription from the publishers by inland-mail frs. 20.—. For dispatch to foreign countries an additional postage-charge is made. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 20th of the preceding month.

The authors receive for their contributions a fee and, on request, 100 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: 1/1 page frs. 200.—, 1/2 page frs. 120.—, 1/4 page frs. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, Phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

EXPERIENTIA

Publikationen der ersten fünf Hefte - Publications des premiers cinq numéros
Pubblicazioni dei primi cinque fascicoli - Publications of the first five numbers

Vol. I - Nr. 1

INHALT – SOMMAIRE – SOMMARIO – CONTENTS

E. Guyénot: La dualité des «Prolans» urinaires 1
W. Kuhn: Das statistische Problem der Gestalt fadenförmiger Moleküle 6
E. Gäumann: Über pathogene Pilze, die Pflanzen und Menschen befallen 18

Vorläufige Mitteilungen – Communications provisoires Comunicati provvisori – Preliminary reports

E. Gäumann und O. Jaag: Über induzierte Abwehrreaktionen bei Pflanzen 21
A. Ursprung und J. Koller: Beitrag zur Frage nach der Beteiligung lebender Stammzellen am Saftsteigen 22
W. H. Schopfer et Mlle M. Guilloud: La culture d'Eremothecium Ashbyii en milieu synthétique 22
R. Wenner und C. A. Joël: Erste klinische Prüfungsergebnisse der Dehydro-doisynolsäure 23
H. Goldmann: Räumliche Reizsummation der helladaptierten Netzhaut 24
H. Süllmann: Der Einfluß von Aneurin und Cholin auf die Spaltung von Tributyrin durch Serum und Erythrocyten 25
F. Buchmüller und H. König: Einfaches Demonstrations-Flimmerphotometer 26
M. Geiger-Huber und H. Huber: Über die Ursache des gegensätzlichen geotropischen Verhaltens von Sproß und Wurzel 26
H. Kuhn: Äußere Abmessungen von Fadenmolekülen in Lösung 28
R. Wizinger: Über Pyrylocyanine und Thiopyrylocyanine . 29
E. A. Zeller und A. Maritz: Über den enzymatischen Abbau von Monoamino-dicarbonsäure-Derivaten 30

Bücherbesprechungen – Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni – Reviews

Lord Rayleigh, Cambridge University Press 1942: «The Life of Sir J. J. Thomson» (Ref. E. Miescher) 30

Informationen – Informations – Informazioni – Informations

Experientia vor (300) Jahren – Congrès zoologique, Lausanne – Schweiz. Tropeninstitut, Basel – Institut Pasteur, Paris . 31/32

Vol. I - Nr. 2

INHALT – SOMMAIRE – SOMMARIO – CONTENTS

E. C. G. Stueckelberg: L'état actuel de la théorie des particules élémentaires et des quanta 33
E. v. d. Pahlen: Moderne Kosmogonie 36
R. Matthey: L'évolution de la formule chromosomiale chez les vertébrés 50

Vorläufige Mitteilungen – Communications provisoires Comunicati provvisori – Preliminary reports

P. Finsler: Über die Wahrscheinlichkeit seltener Erscheinungen 56
R. Fueter: Über die Quaternionenmultiplikation regulärer vierfachperiodischer Funktionen 57
R. Meier und M. Allgöwer: Zur Charakterisierung zellteilungswirksamer Substanzen an der Gewebekultur . . . 57
E. Berger und St. Brzezinski: Die Inaktivierung des Fleckfiebervirus mittels Organextrakten 61
S. Weidmann: Über eine vierte Aktionssubstanz des Nerven 61
S. Weidmann und F. Wyss: Gleichzeitiger Nachweis der 4. Aktionssubstanz mit dem Polarographen und am Froschherzen 62
W. Hadorn: Ergebnisse der Behandlung der Hyperthyreose mit Thiouracil 63
V. Prelog und H. C. Beyermann: Nachweis eines androgenen Wirkstoffes im Hypophysenvorderlappen 64

Bücherbesprechungen – Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni – Reviews

Proteins, Amino Acids and Peptides. Von Edwin J. Cohn und John T. Edsall, unter Mitarbeit von John G. Kirkwood, Hans Mueller, J. L. Oncley und George Scatchard. American Chemical Society Monograph Series, Reinhold Publishing Corporation. New York 1943. (Ref. A.v. Muralt) 65
What is Life? Von E. Schrödinger, Cambridge, University Press 1944. (Ref. A. v. Muralt) 65

Informationen – Informations – Informazioni – Informations

Experientia vor (200) Jahren – Die Schweizerische Akademie der medizinischen Wissenschaften – Stiftung für biologisch-medizinische Stipendien – Corrigenda 66/68

Vol. I - Nr. 3

INHALT – SOMMAIRE – SOMMARIO – CONTENTS

H. Baumgartner, C. R. Extermann, P. C. Gugelot, P. Preiswerk und P. Scherrer: Die Cyclotron-Anlage der Eidg. Technischen Hochschule 69
R. Matthey: L'évolution de la formule chromosomiale chez les vertébrés (suite) 78
H. Hadwiger: Die Erfahrungsnachwirkung bei Wahrscheinlichkeiten 87

Vorläufige Mitteilungen – Communications provisoires Comunicati provvisori – Preliminary reports

H. Pallmann und H. Deuel: Über die Einwirkung von Chlordioxyd auf Pektinstoffe 89
F. Hunziker und T. Reichstein: Konfiguration des Digitoxigenins 90
W. Wilbrandt: Folgt die Hämolyse dem Alles-oder-Nichts-Gesetz? 91
A. Mercier: Hypothèse d'identité entre le fin et le grossier comme base de la statistique 92
H. Staub: Penicillin-Inhalation 92
H. Dubois-Ferrière: La toxémie traumatique 94
H. Bloch und H. Süllmann: Trehalase in Tuberkelbazillen 94

Bücherbesprechungen – Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni – Reviews

L'évolution physiologique. Etude des pertes de fonctions chez les microorganismes. Par André Lwoff. Paris (Actualités scientif. et industr., n° 970, Hermann, éd.), 1944. (Ref. D. Bovet) 95

Schulung und Naturerkenntnis. Von P. Niggli, Zürich (Eugen Rentsch Verlag), 1945 (Ref. P. Bearth) 95
Helium. By W. H. Keesom. Amsterdam (Elsevir), 1942. (Ref. E. Miescher) 96
Kosmische Strahlung. Vorträge, gehalten im Max-Planck-Institut, Berlin-Dahlem, von E. Bagge, F. Bopp, S. Flügge, W. Heisenberg, A. Klemm, J. Meixner, G. Molière, H. Volz, C. F. v. Weizsäcker, K. Wirtz. Herausgegeben von Werner Heisenberg. Berlin (Springer-Verlag) 1943. (Ref. M. Fierz) 96

Informationen – Informations – Informazioni – Notes

Experientia vor (150) Jahren – Allgemeine Biologie – ein Hochschulproblem – Bundessubventionen für Forschungsprojekte in der Schweiz 97/98

Vol. I - Nr. 4

INHALT – SOMMAIRE – SOMMARIO – CONTENTS

J. Weigle: Quelques problèmes actuels de la Physique des cristaux 99
E. Hintzsche: Statistische Probleme der Kerngrößenforschung 103
F. Blank: Alkaloidbildung in der Pflanzenwurzel 111

Vorläufige Mitteilungen – Communications provisoires Comunicati provvisori – Preliminary reports

S. Scheidegger: Magenkrebs beim Wiederkäuer 115
A. Ostrowski: Über algebraische Relationen zwischen unbestimmten Integralen 117
E. Glanzmann: Die essentielle Erythroblastopenie mit Anämie vom Typus Diamond-Blackfan 118
M. Waldmeier: Das Verhalten des Wasserstoffs in der Sonnenkorona 118
H. Bradt, C. P. Gugelot, O. Huber, H. Medicus, P. Preiswerk und P. Scherrer: *K*-Einfang und Positronenemission des 6,7-h-$Cd^{107, 109}$ 119
P. Läuger, R. Pulver, C. Montigel: Über die Wirkungsweise von 4,4′-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan (DDT-Geigy) im Warmblüterorganismus 120
R. Hegglin: Energetisch-dynamische Herzinsuffizienz als Folge von Hypokaliämie. 121
F. Roulet, E. A. Zeller: Über die l-Peptidasen des Tuberkelbazillus 122

Bücherbesprechungen – Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni – Reviews

Advances in Colloid Science (Fortschritte der Kolloidwissenschaft) edited by E. O. Kraemer, 1942. Interscience Publishers, Inc., New York (Ref. Ch. Wunderly) 123
Eléments de calcul infinitésimal. Par Adrien Grosrey (Librairie F. Rouge & Cie, Lausanne), 1945 (Ref. J. O. Fleckenstein) 123
Réactifs pour l'analyse qualitative minérale (Wepf & Cie., Bâle), 1945 (Ref. P. Bearth) 124

Informationen – Informations – Informazioni – Notes

Experientia vor (100) Jahren – L'action de secours des Hautes Ecoles suisses en faveur des Universités victimes de la guerre – Nekrologe – Zum 70. Geburtstag von C. G. Jung 124/126

Vol. I - Nr. 5

INHALT – SOMMAIRE – SOMMARIO – CONTENTS

G. Tiercy: Le problème des étoiles doubles 127
A. v. Muralt: Vagusstoffe 136
Th. Niethammer: Das Problem der Bestimmung wahrer Meereshöhen und seine schweizerische Lösung 146
E. Gäumann: Über Seuchenzüge bei pflanzlichen Infektionskrankheiten 153

Vorläufige Mitteilungen – Communications provisoires Comunicati provvisori – Preliminary reports

W. Brückner: Über Helligkeitsbestimmungen an Gesteinen. 157
G. Schönholzer: Über die polarographische Bestimmung des Cl′-Ions 158
P. Gasche: Einfache Aufzuchtmethode von *Rana-temporaria*-Larven mit Brennesselpulver (*Herba Urticae*) 159
L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und B. G. Engel: Über ein neues kristallisiertes Alkaloid aus *Erythrophleum Couminga Baillon* 160
H. E. Fierz-David und C. Ulrich: Zur Kenntnis des Korkes 160
A. und F. Wyss: Über den Aneuringehalt des ungereizten und gereizten Froschnerven nach Vergiftung mit Mono-Jodessigsäure 160
A. Saurer: Urethan als Follikulinantagonist 161

Bücherbesprechungen – Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni – Reviews

Les Ultravirus des maladies animales. Von C. Levaditi, P. Lepine und J. Verge, mit 24 weiteren Mitarbeitern (Librairie Maloine, Paris) 1943 (Ref. G. Schmid) 163
Physikalische Chemie in Medizin und Biologie. Von W. Bladergroen (Verlag Wepf & Cie., Basel) 1945 (Ref. F. Almasy) . 163
Ergebnisse und Probleme der Naturwissenschaften. Von Bernhard Bavink (Verlag A. Francke AG., Bern) 1945 (Ref. A. Ostrowski) 164

Informationen – Informations – Informazioni – Notes

Experientia vor (100) Jahren - Zur Entdeckung der roten Blutkörperchen - Team Work und Biologie 165/166

AUSLANDS-ABONNEMENTS

Mitteilung an unsere Abonnenten in der Schweiz.

Der Versand von Drucksachen ins Ausland — mit Ausnahme von Deutschland, Oesterreich, Ungarn, Spanien und Kolonien, Portugal und Kolonien, Japan und China — ist seit kurzem wieder freigegeben. Damit besteht die Möglichkeit, die «Experientia» ins Ausland zu versenden. Dagegen ist die Transferierung von Abonnementsbeiträgen in manchen ausländischen Staaten noch immer mit Schwierigkeiten verbunden, sodass viele ausländische Interessenten in die Unmöglichkeit versetzt sind, die «Experientia» zu abonnieren. Denjenigen in der Schweiz wohnhaften Personen, die ein Interesse daran haben, dass schweizerisches Kulturgut dem Ausland vermittelt wird, bietet sich Gelegenheit, an der Verbreitung der Zeitschrift mitzuhelfen. Im Auftrag von im Ausland wohnenden Personen oder ausländischen Instituten kann durch Einzahlung des Abonnementsbetrages in der Schweiz (Postcheckkonto Nr. V 16673) ein Ausland-Abonnement bestellt werden. Auch Geschenk-Abonnements können in Frage kommen. Für den Versand an die deutlich aufzugebenden Adressen wird unser Verlag besorgt sein. Abonnementsbetrag für das Ausland: Fr. 18.— für den ersten Jahrgang (9 Hefte), Fr. 24.— für die weiteren Jahrgänge (12 Hefte).

VERLAG BIRKHÄUSER A.G.

EXPERIENTIA

Vol. I - Nr. 6 Pag. 167–206 15. September 1945

Penicillin

Von Pl. A. Plattner, Zürich

Unter den vielen durch das Kriegsgeschehen bedingten oder stark geförderten Neuerungen auf medizinischem Gebiet nimmt die Einführung des Penicillins in die Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionen einen hervorragenden Platz ein. Da dieser Erfolg durch engste Zusammenarbeit verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen errungen wurde, so kommt ihm über das rein Medizinische hinaus ein allgemeineres Interesse zu. Für die chemotherapeutische Forschung bedeutet er zweifellos einen Wendepunkt. Wohl zum ersten Male ist ein Chemotherapeutikum breiten Anwendungsbereiches auf rein biologischer Grundlage geschaffen worden.

Daß Mikroorganismen sich gegenseitig in ihrem Wachstum hemmen können, ist schon im Jahre 1877 von Pasteur beobachtet worden, und heute sind zahlreiche derartige Beispiele bei Bakterien und Pilzen bekannt[1]. Diese biologische Erscheinung, welche nach Ward (1899) Antibiose genannt wird, kann auf den verschiedensten Ursachen beruhen. Viele Pilze ändern durch reichliche Produktion bestimmter Stoffe, wie Alkohol, Zitronensäure oder Milchsäure, ihr Nährmedium so weitgehend, daß trotz der nur schwach bakteriziden Wirkung dieser Stoffwechselprodukte andere Mikroorganismen ferngehalten werden. Während solche Fälle von Antibiose für die Chemotherapie wenig Interesse bieten, werden in anderen Fällen in kleinen Mengen hochaktive Stoffe ausgeschieden, deren chemotherapeutische Verwendung durchaus im Bereich des Möglichen liegt.

Bestrebungen, derartige Stoffe der Therapie bakterieller Infektionen dienstbar zu machen, sind nicht neu. So wurden aus *Bacillus pyocyaneus* gewonnene Präparate schon vor längerer Zeit (1906) unter dem Namen Pyocyanase therapeutisch verwendet. Aber erst in den letzten Jahren sind solche Untersuchungen in größerem Maßstabe durchgeführt worden und haben zur Isolierung einer Reihe neuer Antibiotika geführt. Neben dem wichtigsten derselben, dem von *Penicillium notatum* hervorgebrachten Penicillin, seien erwähnt: das Gramicidin und Tyrocidin (*Bacillus brevis*), die Actinomycine (*Actinomyces antibioticus*), Actinomycetin (*A. albus* und *A. violaceus*), Streptothricin (*A. lavendulae*), Gliotoxin (*Gliocladium* [*Penicillium*] *fimbriatum*) und die Helvolinsäure (*Aspergillus fumigatus mut. Helvola* Yuill) sowie einige Stoffe einfacherer chemischer Zusammensetzung und teilweise bekannter Konstitution, wie das Fumigatin (*Aspergillus fumigatus*), Citrinin (*Penicillium citrinum*) und das Patulin bzw. Claviformin (*Penicillium patulum* und *claviforme*). Viele dieser Stoffe sind gegen Krankheitserreger nur schwach wirksam, andere für Warmblütler relativ stark toxisch, so daß vorläufig nur das Penicillin eine breitere therapeutische Anwendung gefunden hat. Es ist jedoch durchaus zu erwarten, daß bei intensiver Bearbeitung dieses neuen Gebietes noch weitere für die Chemotherapie wertvolle Ergebnisse erzielt werden können.

[1] Vgl. die Zusammenstellungen von S. A. Waksman, Soil Sci. *43*, 51 (1937); *50*, 421 (1940); Bacteriol. Rev. *5*, 231 (1941). C. L. Porter und I. C. Carter, Bot. Rev. *4*, 165 (1938). E. Chain, Brit. med. Bull. *2*, 8 (1944) und A. Hallauer, Schweiz. med. Wschr. *74*, 611 (1944).

Geschichtliches

Die zufällige Entdeckung der antibakteriellen Eigenschaften von *Penicillium notatum* im Jahre 1928 durch Fleming ist heute bereits allgemein bekannt und ist kürzlich von ihm selbst geschildert worden[1]. Flemings Versuche mit Kulturen des Pilzes führten zu Filtraten, die in 500–800facher Verdünnung das Wachstum von Staphylokokken vollständig verhinderten und sich demnach als zwei- bis dreimal so stark hemmend wie reines Phenol erwiesen. Die antibakterielle Substanz wurde Penicillin genannt. Bis vor kurzem ist alles Penicillin, das in England und den USA produziert wurde, aus Subkulturen des Flemingschen Pilzstammes hergestellt worden.

Schon Fleming hat festgestellt, daß gewisse Mikroben durch Penicillin sehr stark, andere praktisch überhaupt nicht gehemmt werden, daß ferner Penicillin gegen menschliche Leukozyten ungiftig ist und bei der Injektion von Tieren gut vertragen wird. Bereits in seinen ersten Publikationen hat er auch auf die Möglichkeit der klinischen Verwendung des Penicillins hingewiesen. Da das schwierige chemische Problem der Anreicherung des Penicillins aber dem Bakteriologen Fleming nicht gelang, so hatten einige klinische Versuche zur lokalen Verwendung des relativ schwach aktiven, rohen Kulturfiltrates als Antiseptikum nur wenig Erfolg und wurden nicht fort-

[1] A. Fleming, Brit. med. Bull. *2*, 4, 7 (1944).

gesetzt. Dagegen wurde Penicillin in ausgedehntem Maße für bakteriologische Versuche verwendet, d. h. zur Herstellung selektiver Kulturmedien, welche die Entwicklung gewisser Bakterien gestatten, anderer dagegen unterbinden[1].

Neue Versuche, den antibakteriellen Stoff aus Kulturen des FLEMINGschen Stammes zu gewinnen, wurden in den Jahren 1932—1934 von CLUTTERBUCK, LOVELL und RAISTRICK[2] bekanntgegeben. Um die Anreicherung und Reinigung des Penicillins zu erleichtern, wurde mit Erfolg die Züchtung des Penicilliums auf synthetischem Medium vorgenommen, wie sie später allgemein üblich wurde. Ferner wurde erkannt, daß es prinzipiell möglich ist, den antibakteriellen Stoff aus den Kulturmedien durch organische Lösungsmittel zu extrahieren. Infolge der großen Instabilität des Penicillins waren die Untersuchungen schwierig und wurden von RAISTRICK aufgegeben, da «seine medizinischen Kollegen auf seine Gründe nicht hören wollten und er nicht erreichen konnte, daß klinische Versuche durchgeführt wurden» (zitiert nach COGHILL[3]).

Einen wesentlichen Fortschritt brachten erst die Untersuchungen einer Arbeitsgruppe in Oxford, in der sich Forscher der verschiedenen interessierten Fachgebiete, wie ABRAHAM, CHAIN, FLOREY, GARDNER, HEATLEY und andere zusammenfanden. Die Erforschung des Penicillins bietet geradezu ein Musterbeispiel dafür, wie allein eine intensive Zusammenarbeit zwischen Biologe, Chemiker und Mediziner auf einem solchen Gebiete zu Erfolg führen kann. Der Arzt FLEMING war an dem chemischen Problem der Anreicherung des Penicillins gescheitert, der Chemiker RAISTRICK an der Unmöglichkeit, klinische Versuche durchzuführen, und erst die Zusammenarbeit, wie sie im Oxforder Team zum ersten Male realisiert wurde, ermöglichte eine erfolgreiche Bearbeitung des Problems.

Die Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe wurden im Jahre 1938 begonnen[4], die ersten Resultate aber erst in den Jahren 1940 und 1941, also bereits nach Kriegsbeginn, publiziert. Parallel mit bakteriologischen, pharmakologischen und Tierversuchen konnte die chemische Reinigung des Penicillins immer weiter getrieben werden. Zur Beurteilung der Reinheit der Präparate wurde ein geeignetes Testverfahren ausgearbeitet und eine willkürliche Einheit der Wirkung, die sogenannte Oxford-Einheit (O.E.), festgelegt. Aus den Kulturfiltraten, die damals durchschnittlich nur 1—2 O.E. pro cm^3 enthielten, konnten schließlich klinisch verwendbare Penicillinpräparate mit 40 bis 50 O.E. pro mg gewonnen werden. In Zusammenarbeit mit den «*Imperial Chemical Industries*», dem bekannten englischen Konzern, wurden etwas größere Mengen derselben hergestellt. Die damit durchgeführten klinischen Versuche zeitigten äußerst günstige Ergebnisse[1,2], obwohl die Präparate, wie man heute weiß, nur 2—3% reines Penicillin enthielten.

Ein Penicillin-Bariumsalz von 240 O.E. pro mg, das in bezug auf Wirksamkeit etwa den heute klinisch verwendeten Präparaten entsprach, wurde schließlich im November 1941 erhalten[3]. Im Laufe des Jahres 1942 erzielte das Oxforder Team Präparate mit 450 bis 500 O.E. pro mg[4,5], während eine andere englische Forschergruppe, CATCH, COOK und HEILBRON[6,7], mit Hilfe einer neuartigen Reinigungsmethode solche mit 750 O.E. pro mg erhalten konnte. Ähnliche Fortschritte in der chemischen Anreicherung des aktiven Prinzips wurden um diese Zeit auch von amerikanischer Seite gemeldet[8]. Dann bricht die Serie der diesbezüglichen Publikationen ab, und die weiteren Forschungen auf chemischem Gebiete wurden aus kriegsbedingten Gründen geheimgehalten.

Da die großen Möglichkeiten des Penicillins für die Behandlung von Kriegsverletzungen vorausgesehen wurden, es aber infolge des Krieges schwierig schien, den für weitere Forschungen, besonders für die Züchtung größerer Mengen von Pilzkulturen, notwendigen Aufwand in England zu machen, hatten FLOREY und HEATLEY sich bereits im Juli 1941 nach den USA begeben. Sie fanden dort bereitwillige Unterstützung. Unter der Leitung des «*Office of Scientific Research and Development*» wurde eine Reihe privater Firmen der pharmazeutischen Branche für Penicillin interessiert und das dem «*U. S. Department of Agriculture*» unterstellte «*Northern Regional Research Laboratory*» (*N.R.R.L.*) übernahm die Ausarbeitung geeigneter Züchtungsmethoden.

Um eine eingehendere klinische Beurteilung des Penicillins zu ermöglichen, wurde auf einer Konferenz im Dezember 1941 vorläufig die Herstellung von 1 kg (etwa 1 Milliarde O.E.!) eines möglichst reinen Präparates in Aussicht genommen. Dies schien eine ungeheure Aufgabe zu sein, wenn man bedenkt, daß mit den damals erreichbaren Ausbeuten von 1000—2000 O.E. pro Liter die Züchtung von etwa 1 Million Litern Pilzkulturen in relativ kleinen Gefäßen von wenigen

[1] A. FLEMING, Brit. med. Bull. *2*, 4, 7 (1944).

[2] P. W. CLUTTERBUCK, R. LOVELL und H. RAISTRICK, Biochem. J. *26*, 1907 (1932); J. Bact. *45*, 64 (1934).

[3] R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. (Chem. Eng. News) *22*, 588 (1944).

[4] E. CHAIN und H. W. FLOREY, Brit. med. Bull. *2*, 5 (1944).

[1] E. CHAIN, H. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS, I. ORR-EWING, A. G. SANDERS, Lancet *239*, 226, 236 (1940).

[2] E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS und H. W. FLOREY, Lancet *241*, 177 (1941).

[3] E. P. ABRAHAM, Nature *148*, 758 (1941).

[4] E. P. ABRAHAM und E. CHAIN, Nature *149*, 328 (1942).

[5] E. P. ABRAHAM, E. CHAIN und E. R. HOLIDAY, Brit. J. Exp. Path. *23*, 103 (1942).

[6] I. R. CATCH, A. H. COOK und I. M. HEILBRON, Nature *150*, 633 (1942).

[7] A. H. COOK, Biochem. J. *36*, XXIII (Dez. 1942).

[8] K. MEYER, E. CHAFFEE, G. L. HOBBY, M. H. DAWSON, E. SCHWENK und G. FLEISCHER, Science *96*, 21 (1942); Nature *149*, 328 (1942); J. Bact. *45*, 65 (1943).

Litern Inhalt ins Auge gefaßt werden mußte. Um diese Zeit machte Moyer im *N.R.R.L.* die wichtige Beobachtung, daß durch Zugabe von «*corn steeping liquor*[1]» zum Kulturmedium die Penicillinausbeute auf das Zehnfache gesteigert werden konnte, so daß mit einem Schlage die Erreichung dieses ersten Zieles gesichert war. Unter Aufsicht und mit großzügiger Unterstützung offizieller Stellen wurde nun die Erforschung und Produktion des Penicillins in Angriff genommen. Um eine Verzettelung des kostbaren Materials zu vermeiden, wurde das gesamte hergestellte Penicillin von einer zentralen Stelle aus verteilt und vor allem diejenigen Forschungsstätten damit beliefert, die dazu ausersehen waren, genaueste klinische Untersuchungen durchzuführen. Schon im Mai 1943 war die Frage der klinischen Verwendbarkeit soweit geklärt, daß die alliierten Armeen die Herstellung in großem Maßstabe forderten und der «*War Production Board*» die Produktion übernahm, die vorerst praktisch vollständig für militärische Zwecke reserviert wurde. Ohne Rücksicht auf zeitweilige Rückschläge wurde zur Deckung des Armeebedarfs eine Reihe von Anlagen zur Großproduktion gebaut. Die gewaltige Produktionszunahme, die nun einsetzte, geht aus folgenden Zahlen hervor: Während der gesamte Ausstoß von Januar bis Mai 1943 nur 0,4 Milliarden O.E. betragen hatte, wurden allein im Juli 1943 0,75 Milliarden, im Januar 1944 12,5 und im Januar 1945 sogar schon 340 Milliarden O.E. produziert! Die Jahresproduktion betrug 22 Milliarden pro 1943 und pro 1944 bereits 1600 Milliarden O.E.

Durch diese Entwicklung wurde es anfangs 1945 möglich, den Anforderungen der alliierten Armeen zu genügen und, wenigstens in den USA, auch den zivilen Bedarf weitgehend zu berücksichtigen.

Züchtung der Pilzkulturen

Die genaue Zusammensetzung der heute in England und den USA für die industrielle Züchtung des Schimmelpilzes verwendeten Nährmedien ist unbekannt. Sie dürfte auch je nach den angewendeten Verfahren etwas variieren. Soweit entsprechende Angaben publiziert wurden, diente meist das von Clutterbuck, Lovell und Raistrick[2] verwendete Czapek-Dox-Medium als Grundlage. Ohne weitere Zusätze gibt aber dieses Medium keine befriedigenden Resultate. Im allgemeinen werden damit nur hochmolekulare, nicht mit organischen Lösungsmitteln extrahierbare Antibiotika vom Typus des Notatins (Penicillin B, Penatin) erhalten, wie aus den Angaben der Literatur und eigenen Versuchen hervorgeht. Schon in der grundlegenden Abhandlung von Chain, Florey und Mitarbeitern[1] wird übrigens der Zusatz von Hefeextrakten erwähnt und angegeben, daß gelegentlich ohne ersichtlichen Grund die Penicillinbildung ausbleibt. Zweifellos spielen Spurenelemente, besonders Zink und Kupfer, und organische Wuchsstoffe bei der Bildung des Penicillins eine ausschlaggebende Rolle. Auf die vielen Vorschläge der Literatur, die auf dieser Einsicht beruhen, kann hier nicht im einzelnen eingegangen werden[2].

Im wesentlichen wird heute Penicillin nach drei Verfahren produziert: erstens in der sogenannten Flachkultur (*surface culture*), zweitens im Tankverfahren (*deep tank culture, submerged culture*) und drittens nach dem Kleieverfahren (*bran culture*).

Flachkultur: Im Laboratoriumsmaßstab wird *Penicillium notatum* am besten in flachen Glas- oder Porzellangefäßen gezüchtet. Das gewählte Kulturmedium wird sterilisiert, dann mit einer Sporensuspension beimpft und im Dunkeln bei 24° gehalten. Der Pilz wächst rasch und bildet nach wenigen Tagen ein dichtes Myzel an der Oberfläche der Lösung, das sich meist gelb bis blaugrün verfärbt und stark runzelig wird (vgl. Abb. 1). Die auftretenden pH-Schwankungen und der Zeitpunkt des maximalen Penicillingehaltes sind abhängig vom Kulturmedium. Im allgemeinen kann mit einer Bebrütungszeit von 6–13 Tagen gerechnet werden. Zur Ernte wird das Myzel, das praktisch keine aktive Substanz enthält, abgetrennt und das Kulturfiltrat zur Konservierung und chemischen Behandlung möglichst rasch gekühlt.

Nach diesem Verfahren wird heute noch, besonders in England, in größerem Maßstab Penicillin industriell produziert. Es werden 3-Liter-Fernbachkolben oder andere Flachgefäße verwendet (vgl. Abb. 2). Mit steigendem Gefäßinhalt sinkt jedoch der Gehalt an Penicillin, und die Entwicklungszeit der Kulturen wird länger. Während mit einem geeigneten Kulturmedium und ausgewählten Pilzstämmen in kleinen Erlenmeyern nach Angaben von Coghill[3] in 6–7 Tagen 200 O.E. pro cm^3 erzielt werden, erreicht man bei der industriellen Flachkultur in 7–11 Tagen nur Ausbeuten von 50–100 O.E. Gegenüber den anderen industriell verwendeten Verfahren hat diese Methode den Vorteil, daß eine relativ einfache Ausrüstung genügt und die Gefahr der Fremdinfektion recht gering ist. Dagegen beansprucht sie einen großen Arbeitsaufwand. Für die Produktion einer einzigen Standardampulle von 100000 O.E. (durchschnittliche Tagesdosis) dürften nach den vorhandenen Angaben 2–4 der erwähnten Gefäße pro Produktionsperiode (10 Tage) notwendig sein!

[1] «*Corn steeping liquor*» ist ein in Amerika in großem Maßstab erhältliches Nebenprodukt der Maisstärkefabrikation.

[2] P. W. Clutterbuck, R. Lovell und H. Raistrick, Biochem. J. *26*, 1907 (1932); J. Bact. *45*, 64 (1934).

[1] E. P. Abraham, E. Chain, C. M. Fletcher, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings und H. W. Florey, Lancet *241*, 177 (1941).

[2] Für Einzelheiten vgl. die Zusammenstellungen von A. Wettstein, Schweiz. med. Wschr. *74*, 617 (1944) und A. Wettstein und C. Adams, ibid. *75*, 613 (1945).

[3] R. D. Coghill, Ind. Eng. Chem., News Ed. *22*, 588 (1944).

Abb. 1. Sporulierendes Myzel von *Penicillium notatum*, reif zur Ernte *(Ciba, Basel)* [1]

Tankverfahren: Die Nährlösung wird in große Tanks von 10000 Litern Inhalt und mehr eingefüllt, sterilisiert und beimpft. Um das vom Pilz bevorzugte Oberflächenwachstum zu verhindern, wird die Flüssigkeit durch Einblasen von Luft und Rühren in Bewegung gehalten. Der Pilz bildet dann, an Stelle des zusammenhängenden Myzels der Flachkultur, kleine, tapiokaähnliche Kügelchen, welche den ganzen Tank durchsetzen (*submerged culture*). Dadurch wird nicht nur die Oberfläche, sondern das ganze eingesetzte Volumen ausgenützt. Das Tankverfahren war in Amerika für andere Gärungsprozesse ausgearbeitet worden. Dank der dabei gewonnenen Erfahrungen konnte es rasch auf die Penicillinproduktion übertragen werden und liefert gegenwärtig den Hauptanteil des produzierten Penicillins. Im Vergleich zur Flachkultur beansprucht diese Art der Produktion bedeutend weniger Raum und Arbeitskraft.

Der FLEMINGsche Stamm von *Penicillium notatum* gibt bei der Kultur in Tanks keine guten Resultate. Es wurden deshalb spezielle Kulturen herangezüchtet, die in Schüttelflaschen 50—100 O.E. in 4—5 Tagen liefern. Bei der industriellen Produktion [2] werden laufend 40 O.E. in 2 Tagen erzielt. Die Haltung der großen Fermentationsgefäße unter absolut aseptischen Bedingungen bot zu Anfang beinahe unüberwindliche Schwierigkeiten. Erfolgsperioden wechselten mit unerklärlichen Mißerfolgen ab. Die Methode verlangte eine Entwicklung der Technik zur Fernhaltung von Verunreinigungen, die alles bei weitem übertraf, was bisher in der Industrie notwendig oder gebräuchlich gewesen war. Nachdem eine Quelle von Schwierigkeiten nach der andern eliminiert worden war, wurden Mißerfolge seltener, und heute wird nach dieser Methode mit sehr gutem Erfolg gearbeitet [1].

Kleiekultur: Bei dieser dritten, industriell verwendeten Methode wird der Pilz auf angefeuchteter Kleie oder einem ähnlichen halbfesten Medium in flachen Schalen oder in rotierenden Trommeln (vgl. Abb. 3) gezüchtet. Nach 2—4 Tagen sind 200—400 O.E. pro g trockener Kleie erhältlich. Die Hauptschwierigkeiten dieser Art der Penicillinproduktion liegen nach COGHILL darin, daß erstens die Kleie schwer sterilisierbar ist und zweitens während des Wachstums des Penicilliums auf Kleie ziemlich viel Wärme produziert wird. Da schon bei geringer Überhitzung das gebildete Penicillin weitgehend zerstört wird, ist eine sehr genaue Temperaturkontrolle und -regulierung notwendig.

Abb. 2. Versuchsproduktion von Penicillin in Fernbachkolben *(Ciba, Basel)*

Verarbeitung der Pilzkulturen zu klinischen Präparaten

Die Reinigung der Penicillinpräparate bis zu einem klinisch verwendbaren Standard erweist sich nach eigenen Erfahrungen gegenüber der eigentlichen Züch-

[1] Vgl. Schweiz. med. Wschr. *74*, 617 (1944).

[2] MCKEEN, Trans. Am. Inst. Chem. Engrs. *40*, 747 (1944).

[1] R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. *22*, 588 (1944).

ung der Pilze und der Mühe, die zur Erhaltung hochaktiver Kulturfiltrate aufgewendet werden muß, als relativ einfach. Die große Empfindlichkeit des Penicillins gegen Säuren, Alkalien und andere chemische Einflüsse, die sich bereits in den ersten Arbeiten von Raistrick gezeigt hat, ist zwar ohne Zweifel vorhanden, jedoch lassen sich durch geeignete Maßnahmen bei der Isolierung und Reinigung allzu große Verluste ziemlich leicht vermeiden. Der Gang der Reinigung ist natürlich wesentlich bedingt durch die in den Kulturfiltraten ursprünglich anwesenden Begleitstoffe des Penicillins, die ihrerseits weitgehend von den angewendeten Züchtungsbedingungen – bei flüssigen Kulturen insbesondere von den verwendeten Wuchsstoffzusätzen – abhängen.

Die Reinigung des Penicillins beruht auf der Tatsache, daß das Antibiotikum aus schwach angesäuerten wässerigen Lösungen mit organischen Lösungsmitteln extrahiert werden kann. Am häufigsten werden für diese Extraktion Essigester, Amylazetat, Chloroform, Äther und ähnliche mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel verwendet.

Aus den organischen Lösungsmitteln wird das Penicillin, welches eine ziemlich starke Säure ist, durch Behandlung mit wässerigen, annähernd neutralen Pufferlösungen, z. B. Phosphatpuffer, oder mit verdünnten Lösungen von Alkalien wieder in die wässerige Phase übergeführt. Bei den heute in England und den USA verfügbaren hochaktiven Kulturfiltraten scheint eine mehrfache Wiederholung dieser Aufteilung zwischen Wasser und organischen Lösungsmitteln für die Herstellung klinischer Präparate zu genügen. Die Mischung der beiden Phasen und deren nachträgliche Trennung wird im industriellen Betrieb mit Emulgatoren und Durchlaufzentrifugen durchgeführt, wobei die Einhaltung der erforderlichen Wasserstoffionen-Konzentrationen meist auf automatischem Wege erfolgt.

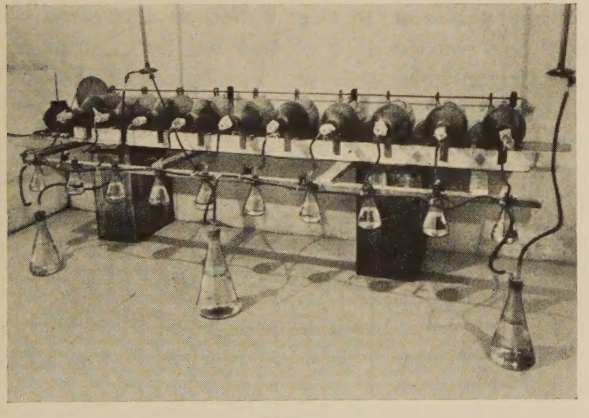


Abb. 3. Versuchsanlage zur Züchtung von *Penicillium notatum* auf Kleie in rotierenden Flaschen *(Inst. f. spez. Bot. ETH. Zürich)*

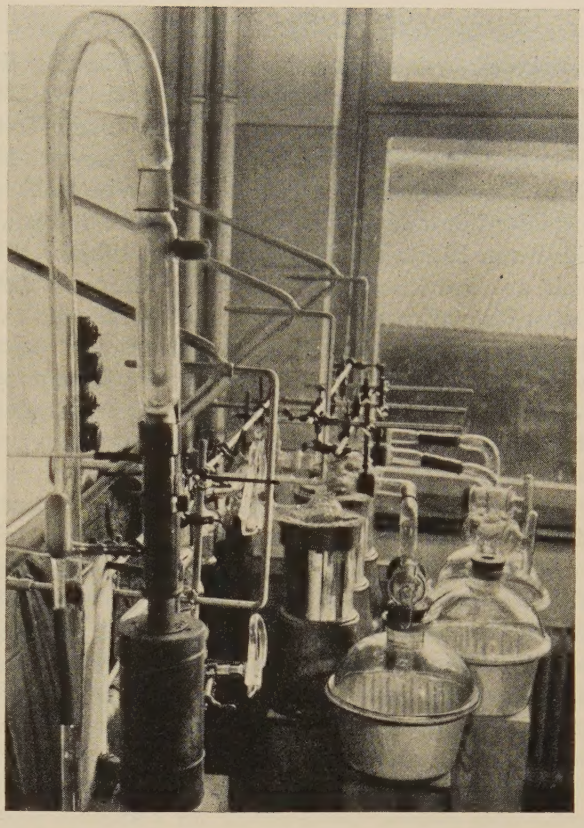


Abb. 4. Eintrocknen von Penicillinampullen im Hochvakuum *(Ciba, Basel)*

Als letzte Stufe des Herstellungsverfahrens folgt dann das Eindampfen der erhaltenen wässerigen Penicillinsalzlösungen zur Trockne. Zur Vermeidung beträchtlicher Aktivitätsverluste muß diese Stufe der Aufarbeitung bei möglichst tiefer Temperatur vorgenommen werden. Das Eintrocknen erfolgt deshalb am besten aus eingefrorenem Zustand im Hochvakuum[1], nach einem Verfahren, welches für die Herstellung von Trockenpräparaten hochempfindlicher Eiweißstoffe (Blutplasma u. a.) ausgearbeitet worden war (vgl. Abb. 4). Bei der Herstellung von Penicillin zur Injektion werden die Lösungen zuerst durch Filtration steril gemacht und dann direkt in den sterilen Ampullen eingetrocknet, da eine nachträgliche Sterilisierung wegen der Wärmeempfindlichkeit des Penicillins nicht in Frage kommt.

Die in dieser Weise erhaltenen Penicillinsalze, für klinische Zwecke meist Natrium- oder Kalziumsalz, stellen mehr oder weniger stark gelbe bis braune Pulver dar. Sie sind sehr leicht in Wasser löslich und enthalten heute durchschnittlich etwa 25% reines Penicillin.

[1] E. W. Flosdorf, Brit. med. J. I, 216 (1945).

Chemie des Penicillins

Bei den ersten Versuchen zur Anreicherung des Penicillins[1–8] wurden wesentlich kompliziertere Reinigungsverfahren, u. a. die chromatographische Trennung und auch chemische Behandlung, angewendet. Diese Versuche scheinen jedoch – teilweise wohl infolge der Verwendung von weniger aktiven und ungeeigneteren Kulturfiltraten – bis zum Frühjahr 1943 nicht zu chemisch reinen Produkten geführt zu haben. Da zu dieser Zeit die Publikationssperre für die chemischen Arbeiten über Penicillin verhängt wurde, so ist man über die Weiterentwicklung der Reinigungsverfahren sowie über die Arbeiten, welche die Konstitutionsaufklärung und Synthese des Penicillins zum Ziele haben, nur sehr wenig orientiert.

Nach der uns zugänglichen Literatur ist es erstmals MC PHILLAMY und WINTERSTEINER gelungen, chemisch reines Penicillin in Form eines kristallisierten Natriumsalzes herzustellen[9, 10]. Heute unterscheidet man in England und den USA bereits drei verschiedene Penicilline, welche Penicillin F, G und X (in den USA) bzw. Penicillin I, II und III (in England) genannt werden[11]. Die Möglichkeit, daß in den Kulturmedien noch weitere Penicilline vorkommen, wird offengelassen. Alle drei Penicilline sind hochaktiv, wobei aber gewisse Unterschiede im Verhalten gegen ein und denselben Bakterienstamm bestehen. Penicillin G (II) soll in den käuflichen Präparaten überwiegen und ist am leichtesten in reiner Form als kristallisiertes Natriumsalz von 1650 O.E. pro mg zu erhalten. Penicillin X (III), auch Allo-Penicillin genannt, enthält dagegen nur 900 O.E. pro mg und zeichnet sich durch eine besonders hohe Wirksamkeit gegen Pneumokokken und Gonokokken aus.

Die Bedingungen, die für die Entstehung dieser verschiedenen Penicilline maßgebend sind, scheinen noch nicht genau bekannt zu sein. Möglicherweise sind Kulturmedium, Züchtungsverfahren oder Mutationen der Pilze dafür verantwortlich. Auch wird nicht angegeben, worin die Unterschiede der drei Penicilline im chemischen Aufbau bestehen. Man kann jedoch vermuten, daß ähnliche Verhältnisse wie bei den Vitaminen und Hormonen vorliegen, wo Homologe, wie Vitamin D_2 und D_3, verschieden hoch oxydierte Stufen, wie Corticosteron und Desoxy-corticosteron, oder einfach Stoffe ähnlicher Konstitution, wie Testosteron und Androsteron, Carotin und Vitamin A oder die beiden Biotine ähnliche Wirkung in verschiedener Stärke aufweisen.

Daß das Vorkommen mehrerer chemisch ähnlicher Penicilline nebeneinander die Herstellung reiner, kristallisierter Präparate stark erschwert, ist verständlich, und es erklärt sich damit die Beobachtung, daß es relativ leicht ist, gut aktive klinische Präparate herzustellen, während die endgültige chemische Reinigung bis zu kristallisierten, chemisch einheitlichen Stoffen auf größere Schwierigkeiten stößt.

Fast alle chemischen Angaben über Penicillin liegen schon relativ weit zurück und beziehen sich offenbar auf recht unreine Präparate, die einerseits wohl noch inaktive Verunreinigungen enthielten und anderseits vielleicht auch Gemische aktiver Stoffe darstellten.

Als erste haben die Oxforder Forscher eine chemische Charakterisierung ihrer Penicillin-Bariumsalze bekanntgegeben. Danach sollte Penicillin nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff aufgebaut sein, aber keinen Phosphor und Schwefel enthalten[1, 2]. Die untersuchten Präparate wiesen aber nur 450–500 O.E. pro mg auf, enthielten also wohl höchstens 30–50% reines Penicillin. Ähnliche Angaben in bezug auf die Elementarzusammensetzung wurden etwas später auch von CATCH, COOK und HEILBRON[3, 4] (Präparate mit 750 O.E. pro mg) sowie von amerikanischer Seite[5, 6] (Präparate mit 240 O.E. pro mg) gemacht. In allen Fällen ist aber darauf hingewiesen worden, daß es sich bei den untersuchten Präparaten keinesfalls um Verbindungen gesicherter chemischer Einheitlichkeit handelte.

Erst vor kurzem ist in der uns zugänglichen Literatur die Angabe aufgetaucht, daß Penicillin Schwefel enthält[7]. Daß dieser Schwefelgehalt nicht nur auf Verunreinigungen des Penicillins zurückzuführen ist, beweisen folgende Zahlen, die eigenen Versuchen entstammen:

[1] E. CHAIN, H. W. FLOREY, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS, I. ORR-EWING, A. G. SANDERS, Lancet *239*, 226, 236 (1940).

[2] E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETCHER, A. D. GARDNER, N. G. HEATLEY, M. A. JENNINGS und H. W. FLOREY, Lancet *241*, 177 (1941).

[3] E. P. ABRAHAM, Nature *148*, 758 (1941).

[4] E. P. ABRAHAM und E. CHAIN, Nature *149*, 328 (1942).

[5] E. P. ABRAHAM, E. CHAIN und E. R. HOLIDAY, Brit. J. Exp. Path. *23*, 103 (1942).

[6] I. R. CATCH, A. H. COOK und I. M. HEILBRON, Nature *150*, 633 (1942).

[7] A. H. COOK, Biochem. J. *36*, XXIII (Dez. 1942).

[8] K. MEYER, E. CHAFFEE, G. L. HOBBY, M. H. DAWSON, E. SCHWENK und G. FLEISCHER, Science *96*, 21 (1942); Nature *149*, 328 (1942); J. Bact. *45*, 65 (1943).

[9] R. D. COGHILL, Ind. Eng. Chem., News Ed. *22*, 588 (1944).

[10] A. L. ELDER, Chem. Ind. *54*, 501 (1944).

[11] Red., Brit. med. J. II, 572 (1944); Science *101*, 42 (1945); H. DALE, Nature *154*, 725 (1944).

[1] E. P. ABRAHAM, E. CHAIN und E. R. HOLIDAY, Brit. J. Exp. Path. *23*, 103 (1942).

[2] E. P. ABRAHAM, W. BAKER, E. CHAIN, H. W. FLOREY, E. R. HOLIDAY und R. ROBINSON, Nature *149*, 356 (1942); *151*, 107 (1943).

[3] I. R. CATCH, A. H. COOK und I. M. HEILBRON, Nature *150*, 633 (1942).

[4] A. H. COOK, Biochem. J. *36*, XXIII (Dez. 1942).

[5] K. MEYER, E. CHAFFEE, G. L. HOBBY, M. H. DAWSON, E. SCHWENK und G. FLEISCHER, Science *96*, 21 (1942); Nature *149*, 328 (1942); J. Bact. *45*, 65 (1943).

[6] K. MEYER, G. L. HOBBY und E. CHAFFEE, Science *97*, 205 (1943).

[7] W. VAN WINKLE jr. und R. P. HERWICK, J. Am. Pharmaceut. Ass. *34*, 97 (1945).

Klinisches P.-Natriumsalz (Merck)	500 O.E.	6,2% S.
Klinisches P.-Natriumsalz (Ciba)	500 O.E.	6,8% S.
Penicillin-Bariumsalz (ETH.)	600 O.E.	7,3% S.

Durch weitere Reinigung wird der Schwefelgehalt noch gesteigert, so daß Schwefel zweifellos einen integralen Bestandteil des aktiven Stoffes darstellt. Die früher angegebenen Bruttoformeln des Penicillins sind nach dem Vorhergehenden mit größter Reserve aufzunehmen. Bekanntlich entsprach das vom Oxforder Team untersuchte Bariumsalz der Bruttozusammensetzung $C_{24}H_{32}O_{10}N_2Ba$, während Heilbron und Mitarbeiter für ein Strontiumsalz die Formel $C_{24}H_{34}O_{11}NSr$ und die amerikanischen Forscher für freies Penicillin $C_{14}H_{19}O_6N$ angaben. Abgesehen davon, daß in diesen Formeln nach den neuesten Ergebnissen ein Teil des Sauerstoffes durch Schwefel ersetzt werden müßte, werden sie wohl auch noch in anderer Beziehung korrekturbedürftig sein.

Es dürfte sich demnach erübrigen, an dieser Stelle näher auf die Angaben über Einzelheiten, wie Anzahl der Carboxyl-, Carbonyl- oder azetylierbaren Gruppen u. a. einzugehen und die verschiedenen Vermutungen über die chemische Konstitution des Penicillins zu diskutieren.

Ähnliches gilt auch für die bisher beschriebenen Abbauprodukte des Penicillins. Wie weit die beobachteten großen Unterschiede auf die Anwesenheit von Verunreinigungen in den verwendeten Präparaten oder auf das Vorliegen der verschiedenen Penicilline in wechselnden Mengen zurückzuführen sind, läßt sich von hier aus nicht entscheiden.

Auch die physikalischen Eigenschaften und Konstanten der reinen Penicillinpräparate sind bisher nicht bekanntgegeben worden. Wir wissen nur, daß das reine, kristallisierte Natriumsalz von Penicillin G (II) farblos ist. Ob dies auch für die beiden anderen kristallisierten Penicillinpräparate F (I) und X (III) gilt, ist uns nicht bekannt. Es sei nur erwähnt, daß die Wirksamkeit der klinischen Präparate von der Farbe wenig abhängig ist, die von Rötlichbraun bis Hellgelb variiert. Die von verschiedener Seite für die älteren, noch unreinen Präparate angegebenen Ultraviolettabsorptionen schwanken in ziemlich weiten Grenzen (247–300 mμ). In eigenen Versuchen wurden neben Absorptionskurven, die mit denjenigen Holidays[1] praktisch übereinstimmten, aber sicher nicht reinen Präparaten entsprechen, bei sehr hoch aktiven Bariumsalzen auch ganz abweichende Ultraviolettspektren gefunden.

Die starken Schwankungen in den Angaben der Literatur über die spezifische Drehung der Penicillinpräparate sind wohl ebenfalls auf den Einfluß von Verunreinigungen zurückzuführen.

Was von den Angaben der Literatur nach einer kritischen Betrachtung als absolut gesichert erscheint, ist äußerst wenig und wird in einer neueren Zusammenfassung amerikanischer Herkunft[1] folgendermaßen resümiert: «Penicillin ist ein relativ kleines Molekül, das Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthält. Es ist eine starke organische Säure. Bei sehr kleinem oder bei hohem pH wird es rasch inaktiviert, aber bei 6–7 pH ist es ziemlich stabil.»

Es kann jedoch wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß in England und Amerika die chemische Untersuchung der Penicilline weiter gediehen ist. Die Konstitution einiger Abbauprodukte scheint jedenfalls aufgeklärt zu sein, und an der Synthese des Penicillins oder ähnlich wirkender Stoffe wird intensiv gearbeitet. Bis zum April 1944 war aber offenbar die Frage, ob eine kommerziell lohnende synthetische Herstellung möglich sei, noch nicht entschieden[2,3]. Zeitungsmeldungen, die Ende 1944 von einer gelungenen Synthese sprachen, scheinen verfrüht oder zum mindesten ungenau gewesen zu sein. Die kriegsbedingte Publikationssperre über dieses Gebiet wird nun aber wohl bald aufgehoben werden, und man wird den in Aussicht stehenden Publikationen mit größtem Interesse entgegensehen.

Die Testverfahren

Während die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln allgemein auf Grund der totalen *Abtötung* der Testbakterien beurteilt wird, ist es bei den neuen Chemotherapeutika üblich, die *wachstumshemmende* Wirkung zu messen. Die so erhaltenen Werte lassen sich besser zu den klinischen Resultaten und der Wirkungsweise des Penicillins und der Sulfonamide in Beziehung bringen.

Die *qualitative* Beurteilung der antibiotischen Wirkung von Pilzkulturen auf Bakterien wurde von Fleming mit Hilfe des sogenannten *Strichtestes* vorgenommen[4]. Dazu wird eine Strichkultur des zu untersuchenden Pilzes auf einer Petrischale bei geeigneter Temperatur (24°) gezüchtet. Anschließend werden rechtwinklig zu diesen Pilzkulturen Strichkulturen verschiedener Bakterien angelegt, die sich bei neuerlicher Inkubation (37°) je nach ihrer Empfindlichkeit gegen das ausgeschiedene Antibiotikum nur in mehr oder weniger großem Abstand von der Pilzkultur gut entwickeln. Das Verfahren wird besonders zur orientierenden Untersuchung der Empfindlichkeit mehrerer Bakterien gegen einen und denselben Pilz verwendet. Zur qualitativen Prüfung von Kulturfiltraten oder antibakterielle Stoffe enthaltenden Flüssigkeiten verwendete Fleming den sogenannten *Lochtest*. Aus

[1] E. P. Abraham, E. Chain und E. R. Holiday, Brit. J. Exp. Path. *23*, 103 (1942).

[1] W. van Winkle jr. und R. P. Herwick, J. Am. Pharmaceut. Ass. *34*, 97 (1945).
[2] R. D. Coghill, Ind. Eng. Chem., News Ed. *22*, 588 (1944).
[3] A. L. Elder, Chem. Ind. *54*, 501 (1944).
[4] A. Fleming, Lancet *242*, 732 (1942).

einer auf der ganzen Oberfläche gleichmäßig angeimpften Agarplatte werden kleine Löcher ausgestanzt und mit der zu untersuchenden Lösung aufgefüllt. Die aktive Substanz diffundiert in den umgebenden Agar, und die ausgestanzten Vertiefungen sind nach der Inkubation von einem bakterienfreien Hof umgeben[1].

Die einfachste Methode der *quantitativen* Testierung besteht darin, einer mit dem gewählten Testorganismus beimpften Bouillon das zu untersuchende Präparat in steigender Verdünnung zuzufügen (*Verdünnungstest*). Nach der Inkubation kann die Grenzverdünnung, bei welcher noch totale Hemmung des Wachstums eintritt, ziemlich genau festgestellt werden. Die Verdünnungsmethode ist durch Anwendung der photoelektrischen Trübungsmessung[2] verfeinert worden, wodurch sich auch die Inkubationszeit, die normalerweise 12—20 Stunden beträgt, auf 3—5 Stunden herabsetzen läßt. In einer anderen Ausführungsform sollen bereits nach 90 Minuten recht genaue Ergebnisse vorliegen.

Einer der Hauptnachteile der Verdünnungsmethode besteht darin, daß die zu testierenden Lösungen frei von penicillin-unempfindlichen Bakterien sein müssen. Auch ist der Arbeitsaufwand relativ groß.

Diese Nachteile bewogen das Oxforder Team frühzeitig, eine andere Art der Testierung, den sogenannten *Zylindertest* (*cup assay*) auszuarbeiten. Auf die möglichst gleichmäßig mit dem Testorganismus beimpfte Agarplatte werden pro Petrischale 5—6 Glas- oder Porzellanzylinder standardisierter Ausmaße aufgesetzt, die etwas einsinken und einen bakteriendichten Abschluß gegen die Agarplatten bilden. Die Zylinder werden dann zum Teil mit der zu testierenden Lösung, zum Teil mit einer Vergleichslösung bekannter Wirkung gefüllt. Nach der Inkubation sind sie von einer Hemmungszone umgeben, in welcher kein Bakterienwachstum stattgefunden hat und deren Durchmesser der Konzentration des Antibiotikums und der Widerstandsfähigkeit der Testorganismen annähernd proportional ist.

Der Zylindertest ist von HEATLEY (Oxford) ausgearbeitet worden, der kürzlich die damit gemachten Erfahrungen zusammengefaßt hat[3] und eine Genauigkeit von etwa $\pm 20\%$ angibt. Er ist heute die Standardmethode für die Bestimmung der Wirksamkeit von Penicillinpräparaten. In einer etwas abgeänderten Form wird die Methode von der amerikanischen *Food and Drug Administration* vorgeschrieben[4]. Eine vereinfachte Ausführung, bei welcher an Stelle der Glaszylinder standardisierte, mit der zu prüfenden Lösung getränkte Filterpapierscheiben aufgelegt werden, ist ebenfalls in Gebrauch[1,2]. Abbildung 5 zeigt eine nach dieser letzteren Methode erhaltene Testplatte.

Auch die manometrische Bestimmung des Gaswechsels von Staphylokokken wurde zum Nachweis der Wirkungsart und -stärke des Penicillins verwendet[3,4]. Im allgemeinen wird für Testierungen von Penicillin *Staph. aureus* als Testorganismus verwendet. Die Wahl anderer Mikroorganismen, wie *Strept. haemolyticus*

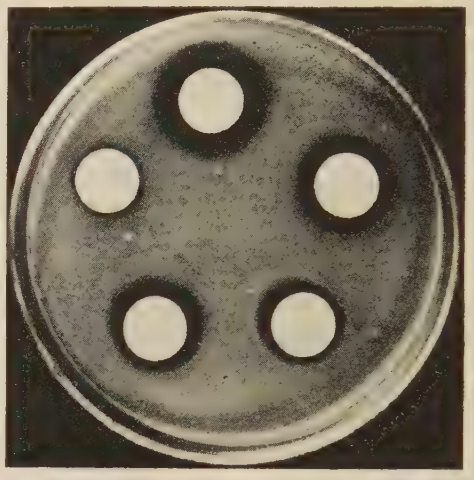


Abb. 5. Aktivitätstest nach VINCENT u. VINCENT mit Filterpapierscheiben *(Inst. f. spez. Bot. ETH. Zürich)*

(Gruppe A) oder *Bacillus subtilis*, erlaubt eine Beschleunigung der Teste und die Erreichung einer größeren Empfindlichkeit und Genauigkeit[5].

Penicillinstandard und Oxford-Einheit

Bei Verwendung der Verdünnungsmethode ist es im Prinzip möglich, die Wirksamkeit eines Präparates als Grenzkonzentration der totalen Hemmung ohne Bezugnahme auf einen Standard bekannter Wirkung anzugeben. In dieser Weise sind die meisten Angaben der Literatur über die Empfindlichkeit verschiedener Mikroorganismen gegen Penicillin und andere Antibiotika gewonnen worden (vgl. dazu z. B. Tabelle Seite 30). Die so erhaltenen Werte sind jedoch von teilweise schwer kontrollierbaren Faktoren, wie Zusammensetzung und pH der Nährbouillon, ziemlich stark abhängig. Nach HEATLEY sollen Schwankungen von 1:2 im gleichen Laboratorium vorkommen.

[1] In einer standardisierten Form wird dieser Test auch zu quantitativen Bestimmungen verwendet.

[2] I. W. FOSTER, J. Biol. Chem. *144*, 285 (1942); und B. L. WILKER, J. Bact. *46*, 377 (1943).

[3] N. G. HEATLEY, Biochem. J. *38*, 61 (1944).

[4] W. VAN WINKLE jr. und R. P. HERWICK, J. Am. Pharmaceut. Ass. *34*, 97 (1945).

[1] I. G. VINCENT und H. W. VINCENT, Proc. Soc. exp. Biol. Med. *55*, 162 (1944).

[2] M. B. SHERWOOD, E. A. FALCO und E. J. DE BEER, Science *99*, 247 (1944).

[3] Vgl. dazu W. SCHULER, Schweiz. med. Wschr. *75*, 34 (1945); Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta *2*, C 21 (1944).

[4] J. HIRSCH, Penicillinstudien in vitro I—III, Kenan Matbaasi, Istanbul (1945).

[5] Einen vollständigeren Einblick in das vielbearbeitete Gebiet geben die Übersichtsreferate von L. P. GARROD und N. G. HEATLEY, Brit. J. Surg. *32*, 117 (1944) und L. P. GARROD, Brit. med. J. I, 528 (1944).

Für genaue Messungen erweist sich deshalb auch bei der Verdünnungsmethode, wie bei allen andern im Vorhergehenden beschriebenen Testmethoden, die gleichzeitige Mittestierung eines Präparates bekannter Wirkung als notwendig. Die Verwendung eines der bekannten, chemisch stabilen bakteriziden Stoffe, wie etwa Quecksilberchlorid, als Vergleichsprodukt wurde aus verschiedenen Gründen, die Heatley[1] näher ausführt, nicht in Betracht gezogen. Seit 1940 benutzten deshalb die Oxforder Forscher stets Penicillin selbst, und zwar ursprünglich in Form einer Phosphatpufferlösung, als Standard. Die Wirksamkeit der testierten Präparate wurde in einer willkürlich gewählten *Penicillineinheit* ausgedrückt, und zwar derart, daß einem Kubikzentimeter der obigen Standardlösung die Wirkung einer Penicillineinheit zugeschrieben wurde. Mit dem Fortschreiten der Untersuchungen wurden dann in Oxford zuerst ein Natriumsalz mit 42 O.E. pro mg, später ein Bariumsalz mit 4,4 O.E. pro mg als *Primärstandard* verwendet. In Amerika waren zuerst verschiedene, durch Vergleich mit dem Oxfordstandard hergestellte Standardpräparate in Gebrauch. Nachdem die Herstellung von reinem Penicillin G (II) gelungen war, machten sich Bestrebungen geltend, dieses chemisch einheitliche Präparat als Primärstandard zu verwenden. In einer im Oktober 1944 in London unter den Auspizien der Hygienesektion des Völkerbundes abgehaltenen Konferenz[2] zwischen Vertretern von Großbritannien, USA, Kanada, Australien und Frankreich wurde dann das kristallisierte Natriumsalz von Penicillin G (II) als *internationaler Penicillinstandard* akzeptiert. Gleichzeitig wurde die *internationale Penicillineinheit* als die spezifische Penicillinwirkung von 0,6 γ dieses internationalen Standards definiert[3]. Da das Natriumsalz von Penicillin G (II) nach übereinstimmenden Messungen 1650 O.E. pro mg enthält, ist durch diese Festsetzung die ursprüngliche Oxford-Einheit zwar beibehalten, aber auf eine genauer definierte Bezugssubstanz zurückgeführt worden.

In der gleichen Konferenz wurden zwei geeignete Stämme von *Staph. aureus*, die praktisch identische Empfindlichkeit gegen Penicillin F (I) und Penicillin G (II) besitzen, zur Verwendung als Testorganismen empfohlen[4]. Es sei hier noch darauf hingewiesen, daß, wie Florey und Jennings[5] angeben, 1 O.E. in 50 cm^3 Bouillon das Wachstum des Teststammes von *Staph. aureus* eben vollständig unterdrückt. Ein Penicillinpräparat von 500 O.E. pro mg (was etwa den heute klinisch verwendeten entspricht) zeigt demnach vollständige Hemmung des Staphylokokkenwachstums bei einer Verdünnung von 1:25000000. Diese Umrechnung gibt jedoch nur sehr annähernde Werte.

[1] N. G. Heatley, Biochem. J. *38*, 61 (1944).

[2] Red. Science *101*, 42 (1945). H. Dale, Nature *154*, 725 (1944).

[3] Zur allgemeinen Verwendung für Vergleichszwecke wurde ferner ein von der amerikanischen *Food and Drug Administration* überlassenes Präparat eines Kalziumsalzes von 370 O. E. pro mg als internationaler Arbeitsstandard übernommen.

[4] Ein amerikanischer Stamm und Nr. 6571 der *National Collection of Type Cultures* (England).

[5] H. W. Florey und M. A. Jennings, Brit. J. Exp. Path. *23*, 122 (1942).

Mykologisches

Der Gattung *Penicillium* Lk. gehören viele der unter dem Namen «Schimmelpilze» zusammengefaßten Fungi an. Es sind anspruchslose, meist saprophytische Ubiquisten, die, auf kein bestimmtes Substrat spezialisiert, überall gedeihen, wo sich ihnen Feuchtigkeit und Nahrung bietet. Nach morphologischen Merkmalen, vor allem der Form und Größe der pinselartig verzweigten Sporenträger (*penicillus*) und der Sporen unterscheidet man etwa 450 verschiedene Arten, die in Sektionen und Gruppen zusammengefaßt werden[1].

Der Flemingsche Pilzstamm wurde von Thom als *Penicillium notatum* Westling identifiziert. Er gehört demnach einer Gruppe an, die nach *Penicillium chrysogenum*, welcher den sogenannten Typus darstellt, gewöhnlich als *Chrysogenum*gruppe (*series*) bezeichnet wird. Von *P. chrysogenum* unterscheidet sich *P. notatum* vor allem durch etwas kleinere Sporen. Doch findet man bei Untersuchung einer großen Reihe von Stämmen, daß morphologisch kontinuierliche Übergänge von *P. notatum* zu *P. chrysogenum* bestehen, und einer der besten Penicillin produzierenden Stämme des *N.R.R.L.* ist nach Coghill[2] als typisches *Chrysogenum* anzusprechen.

Die Fähigkeit, Penicillin bzw. penicillinartige Stoffe zu bilden, ist nicht auf *P. notatum* bzw. *chrysogenum*, ja nicht einmal auf morphologisch sehr nahe verwandte Arten beschränkt. Außer *Aspergillus flavus*, *A. giganteus* Wehm und *A. parasiticus* bilden auch bestimmte Stämme von *Penicillium fluorescens*, *P. avellaneum* Thom und Turesson, *P. turbatum* Westling und *P. rubens* Biourge ähnliche Antibiotika[3]. Von diesen Pilzen gleichen nur die beiden letzten morphologisch den Arten der *Chrysogenum-notatum*-Gruppe.

Für die Herstellung von Penicillin in größerem Maßstab werden aber heute offenbar hauptsächlich Stämme von *P. notatum* verwendet. In der Ergiebigkeit an Penicillin wie auch in den Kulturansprüchen bestehen zwischen den einzelnen Stämmen große Unterschiede. Diese lassen sich oft auch nach dem makroskopischen Aussehen der Kulturen auseinanderhalten. So wurde beispielsweise am *Institut für spezielle Botanik der ETH.* ein Stamm von *P. notatum* aus einer Laboratoriumsverunreinigung selektioniert, der doppelt so viel Penicillin liefert wie der ursprüngliche Flemingsche Stamm und sich morphologisch dadurch auszeich-

[1] Die mykologischen Angaben verdanke ich Dr. L. Ettlinger (Inst. f. spez. Bot. ETH. Zürich).

[2] R. D. Coghill, Ind. Eng. Chem., News Ed. *22*, 588 (1944).

[3] H. W. Florey, N. G. Heatley, M. A. Jennings und T. I. Williams, Nature *154*, 268 (1944).

net, daß er auf Malzagar keine grünen Rasen bildet, sondern auch nach der Sporenbildung eine fast rein weiße Farbe beibehält.

Besonders eingehend hat sich das *N.R.R.L.* mit der Suche nach besseren Penicillinbildnern beschäftigt. Als Resultat dieser Untersuchungen stehen heute zur Verfügung: erstens ein besonders für die Flachkultur geeigneter Stamm[1], der sich durch Selektion aus der Flemingschen Kultur erhalten ließ, und zweitens ein für die Tankkultur verwendeter Stamm[2], welcher aus der Mykothek des *N.R.R.L.* stammt[3].

Es ist ferner darauf hinzuweisen, daß nur eine beschränkte Anzahl der bisher untersuchten Stämme von *P. notatum*, wenigstens unter den heute üblichen Züchtungsbedingungen, imstande sind, Penicillin zu bilden[4]. So hat bereits Raistrick[5] beobachtet, daß die ihm zur Verfügung stehenden Typkulturen von *P. chrysogenum* und *P. notatum* im Gegensatz zum Flemingschen Stamm kein Penicillin lieferten. Nach Wilkins und Harris[6] sind übrigens solche Unterschiede zwischen Stämmen der gleichen Art auch bei anderen Antibiotika produzierenden Pilzen die Regel.

Bakteriologische, pharmakologische und klinische Ergebnisse

Die Ergebnisse der bakteriologischen, pharmakologischen und klinischen Untersuchungen sollen hier nur ganz kurz zusammengefaßt werden, da darüber in ausführlicher Weise in der *Schweiz. med. Wochenschrift* von Wettstein[7] und neuerdings wieder von Wettstein und Adams[8] referiert wurde. Für alle Einzelheiten sei deshalb auf diese ausgezeichneten und vollständigen Referate verwiesen.

Die Empfindlichkeit der verschiedenen Mikroorganismen gegen Penicillin schwankt innerhalb weiter Grenzen. Ausgedehntere Angaben darüber finden sich bereits in der klassischen Arbeit von Abraham, Chain und Mitarbeitern[9]. Aus den dort angegebenen Zahlen, die sich auf Penicillinpräparate von 40–50 O.E. pro mg beziehen, lassen sich, auf reines Penicillin von etwa 1500 O.E. umgerechnet, die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Grenzkonzentrationen der totalen Hemmung abschätzen:

Tabelle

Penicillinkonzentrationen, die vollständige Wachstumshemmung verursachen	
Neisseria gonorrhoeae	1:60000000
Neisseria meningitidis	1:30000000
Staph. aureus	1:30000000
Clostr. tetani	1:30000000
Streptoc. viridans	1:19000000
Clostr. septicum	1: 9000000
Pneumococcus	1: 7500000
Corynebact. diphtheriae	1: 1000000
Salm. typhi	1: 300000
Proteus	1: 120000
Bact. coli	< 1: 30000
Pseudom. pyocyanea	< 1: 30000
Mycobact. tuberculosis	< 1: 30000

Im allgemeinen ist Penicillin gut wirksam gegen grampositive Bakterien und schwächer gegen gramnegative, obwohl hier, wie schon aus der obigen Tabelle hervorgeht, manche Ausnahmen bestehen. Unter den gegen Penicillin unempfindlichen Mikroorganismen ist besonders der Erreger der Tuberkulose (*Mycobact. tuberculosis*) zu erwähnen. Soweit es möglich ist, zwischen Penicillin, Sulfonamiden und Antisepticis einen Vergleich zu ziehen, läßt sich feststellen, daß Penicillin mengenmäßig mehrfach wirksamer ist als die besten Antiseptika und Sulfonamide.

Eingehendere Untersuchungen zeigen jedoch, daß innerhalb der gleichen Bakterienart die *Penicillinempfindlichkeit* von Stamm zu Stamm variieren kann. So wird angegeben, daß sogar bei dem normalerweise äußerst empfindlichen *Staph. aureus* 12% der untersuchten Stämme sich als völlig resistent erwiesen. Resistenz ließ sich auch, ähnlich wie bei Sulfonamiden, durch Gewöhnung der Bakterien an Penicillin allmählich erzeugen. Jedoch büßten die Krankheitserreger dabei an Virulenz erheblich ein.

Über die *Wirkungsweise* des Penicillins besteht heute noch nicht völlige Klarheit. Die Ansicht, daß das Penicillin rein bakteriostatisch wirke, ließ sich nicht aufrechterhalten. Je nach der Konzentration und den übrigen Umständen kann auch eine bakterizide Wirkung nachgewiesen werden[1,2]. Ziemlich allgemein wird angenommen, daß Penicillin vor allem auf den Teilungsvorgang der Mikroorganismen einwirkt. Dies zeigt sich u. a. dadurch, daß bei niedrigen Penicillinkonzentrationen das Wachstum weitergeht, die Zellteilung aber verhindert wird, was zur Entstehung spezifischer Riesenformen führt[3]. Für die klinische Verwendung des Penicillins ist es von besonderer Bedeu-

[1] *P. not. N.R.R.L.* 1249 B 21.
[2] *P. not. N.R.R.L.* 832.
[3] R. D. Coghill, Ind. Eng. Chem., News Ed. *22*, 588 (1944).
[4] K. B. Raper und R. D. Coghill, J. Am. Med. Ass. *123*, 1135 (1943).
[5] P. W. Clutterbuck, R. Lovell und H. Raistrick, Biochem. J. *26*, 1907 (1932); J. Bact. *45*, 64 (1934).
[6] W. H. Wilkins und G. C. M. Harris, Trans. Brit. Myc. Soc. *27*, 113 (1944).
[7] A. Wettstein, Schweiz. med. Wschr. *74*, 617 (1944).
[8] A. Wettstein und C. Adams, Schweiz. med. Wschr. *75*, 613 (1945).
[9] E. P. Abraham, E. Chain, C. M. Fletcher, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings und H. W. Florey, Lancet *241*, 177 (1941).

[1] L. P. Garrod, Brit. Med. J. I, 107 (1945); Red. Brit. Med. J. I, 123 (1945).
[2] W. Schuler, Schweiz. med. Wschr. *75*, 34 (1945); Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta *2*, C 21 (1944).
[3] A. D. Gardner, Nature *146*, 837 (1940).

ung, daß seine Wirkung, im Gegensatz zu derjenigen ieler anderer Antiseptika, durch die Gegenwart von Blut, Serum, Eiter und autolytischen Gewebsprodukten nicht beeinträchtigt wird. Auch Para-aminobenzoesäure, der bekannte Antagonist der Sulfonamide, wirkt nicht antagonistisch gegen Penicillin. Dagegen wurde vor kurzem gezeigt, daß die schwefelhaltige Aminosäure Cystëin das Penicillin inaktiviert.

Die *Toxizität* des Penicillins variiert bei kommerziellen Produkten innerhalb ziemlich weiter Grenzen (1:10), sie ist aber, im Vergleich zur starken antibakteriellen Wirkung, immer sehr gering und nimmt mit zunehmender Reinigung stark ab. Die außerordentlich gute Verträglichkeit des Penicillins ist einer seiner Hauptvorzüge gegenüber den Sulfonamiden. Von großer Wichtigkeit bei der klinischen Verwendung ist die Tatsache, daß Leukozyten durch Penicillin kaum beeinflußt werden und deshalb ungeschwächt ihre Abwehrfunktionen im kranken Organismus ausüben können.

Bei Untersuchungen über das Verhalten von Gewebskulturen wurde ferner die interessante Beobachtung gemacht, daß Krebszellen durch Penicillin stark geschädigt werden, während normales Gewebe recht unempfindlich ist. Diese Wirkung kommt jedoch, wie später festgestellt wurde, dem reinen Penicillin nicht mehr zu und ist durch eine im Handelspenicillin vorhandene Begleitsubstanz bedingt.

Gewisse Schwierigkeiten für die klinische Verwendung des Penicillins ergeben sich aus seiner großen Unbeständigkeit. Lösungen von Penicillin verlieren schon bei Zimmertemperatur ihre Wirksamkeit ziemlich rasch, besonders bei Berührung mit gewissen Gummisorten[1], was z. B. bei Dauerinfusionen zu beachten ist. Selbst die in sterilen Ampullen eingeschmolzenen Präparate büßen mit der Zeit an Wirksamkeit ein. Nach eingehenden Untersuchungen, die von der *Food and Drug Administration* veranlaßt wurden[2], ist die Haltbarkeit der Präparate weitgehend von der Reinheit und vom Trocknungsgrade abhängig. Verbesserungen in der Fabrikation haben in der letzten Zeit erlaubt, die Beständigkeit von Penicillinpräparaten wesentlich zu heben. Während früher für die meisten kommerziellen Produkte eine Haltbarkeit von 3 Monaten angegeben wurde, zeigen heute gute Präparate bei sachgemäßer Lagerung bei Temperaturen unter 10^0 während eines Jahres keinen wesentlichen Wirkungsverlust. Allerdings begegnet man gelegentlich noch Proben von geringerer Haltbarkeit.

Ein weiterer Nachteil des Penicillins gegenüber den Sulfonamiden besteht darin, daß bei oraler Verabreichung wegen der Magenazidität, die Penicillin rasch zerstört, starke Wirkungsverluste auftreten. Penicillin wird deshalb meist in Form von Injektionen angewandt, wobei infolge der raschen Ausscheidung im Urin in schweren Fällen Dauerinfusionen durchgeführt werden. Wo lokale Behandlung möglich ist, wird heute diese Penicillin sparende Anwendungsart bevorzugt. Robinson und Wallace[1] erzeugten das Penicillin sogar unmittelbar auf der Wundstelle, indem sie einen Gazeverband mit einer Nährflüssigkeit durchfeuchteten und ihn dann mit einer Pilzkultur beimpften. Diese sogenannte *Vivicillintherapie* ist in der Folge häufig angewendet worden, und es scheinen damit recht gute Ergebnisse erzielt worden zu sein. Von zuständiger Seite[2] wird aber ausführlich vor den Gefahren dieser Therapie mit «hausgemachtem» Penicillin gewarnt. Es gibt eine große Menge von Schimmelpilzen, die wie *Penicillium notatum* ein blaugrünes Myzel bilden und von diesem nur durch mühevolle mikroskopische Untersuchungen im Laboratorium unterschieden werden können. Wahrscheinlich gehört höchstens einer von 50 dieser Schimmelpilze zur *Penicillium-notatum*-Gruppe, höchstens einer von 100 ist wirklich *Penicillium notatum*, und von diesen wird wiederum nur eine beschränkte Zahl überhaupt Penicillin produzierend sein. Andere ähnliche Pilze liefern giftige bakterizide Substanzen. Selbst wenn Kulturen bekannter Abstammung verwendet werden, so besteht die Möglichkeit, daß diese bei unsachgemäßer Behandlung mit der Zeit von anderen Arten überwuchert oder mit pathogenen Mikroorganismen verunreinigt werden. Die Vivicillintherapie darf also nur unter stetiger und strenger bakteriologischer und mykologischer Kontrolle durchgeführt werden.

Die ersten, etwas eingehenderen Angaben über die *klinische Verwendung* von Penicillin wurden im Jahre 1941 von Florey und Mitarbeitern[3] publiziert. Die Resultate waren außerordentlich günstig, so daß das Interesse am Penicillin plötzlich schlagartig anstieg. Penicillin war damals eine so kostbare Substanz, daß es laufend aus dem Urin der Kranken zur Wiederverwendung regeneriert werden mußte. Die weiteren Forschungen wurden deshalb vorerst auf bestimmte Kliniken beschränkt und deren Resultate zusammenfassend von Florey und Florey[4], Garrod[5], Keefer

[1] S. T. Cowan, Lancet *248*, 178 (1945).

[2] W. A. Randall, H. Welch und A. C. Hunter, J. Am. Pharmaceut. Ass. *34*, 110 (1945).

[1] G. H. Robinson und I. E. Wallace, Science *93*, 329 (1943). Vgl. dazu auch J. M. Alston, Brit. Med. J. I, 654 (1944) (Ref. Schweiz. med. Wschr. *74*, 1184 (1944)).

[2] K. B. Raper und R. D. Coghill, J. Am. Med. Ass. *123*, 1135 (1943).

[3] E. P. Abraham, E. Chain, C. M. Fletcher, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings und H. W. Florey, Lancet *241*, 177 (1941).

[4] M. E. Florey und H. W. Florey, Lancet *244*, 387 (1943).

[5] L. P. Garrod, Brit. Med. J. II, 755 (1943).

und Mitarbeitern[1], LYONS[2], DAWSON und HOBBY[3], HERREL[4], BLOOMFIELD, RANTZ und KIRBY[5] bekanntgegeben. Ferner sei hier auf das vom *Medical Research Council* herausgegebene *War Memorandum* Nr. 12 «*The use of Penicillin in treating war wounds*»[6] und die Spezialnummer des *British Journal of Surgery* «*Penicillin in warfare*»[7], auf die im *British Medical Bulletin* publizierten Beiträge von GARROD[8] und FLOREY[9], sowie auf die Arbeit von LÖFFLER und HEGGLIN[10] hingewiesen.

Alle diese Erfahrungen wurden von mit der Verwendung von Penicillin speziell vertrauten Forschern und unter strikter Laboratoriumskontrolle gesammelt. Auch für die Verwendung des Penicillins in der Armee wurden vom *War Office* ausgedehnte Kurse durchgeführt. Ganz allgemein dürfte es für eine erfolgreiche Penicillintherapie notwendig sein, die Art der Infektion und die Empfindlichkeit des Krankheitserregers gegen Penicillin festzustellen, lokale Behandlung durch häufige bakteriologische Untersuchungen zu kontrollieren und bei längeren Behandlungen wiederholte Bestimmung des Penicillingehaltes des Blutes vorzunehmen. Ohne diese Vorsichtsmaßnahmen können auch die einfachsten Formen von Penicillin-Behandlung zu einem Fehlschlag führen.

Gewisse Normen, die sich aus diesen Untersuchungen hinsichtlich der Applikationsart und Dosierung des Penicillins ergeben haben, sind vom *Office of Civilian Penicillin Distribution* veröffentlicht worden[11].

Beim gegenwärtigen Stand der Erfahrungen kann gesagt werden[12], daß die meisten *Staphylokokkeninfektionen* auf Penicillin sehr gut ansprechen. Für die *Streptokokkeninfektionen* bedeutet die Penicillinbehandlung insofern einen Fortschritt, als sie auch in sulfonamid-resistenten Fällen, z. B. bei Pneumonie und Meningitis, Aussichten bietet. Selbst eine Heilung der Endocarditis lenta (Herzklappenentzündung, *Streptococ. viridans*) wird heute als grundsätzlich möglich betrachtet. Bei der *Pneumokokkenpneumonie* beschränkt sich die Anwendung von Penicillin heute im wesentlichen auf die sulfonamid-resistenten Fälle. Außerordentlich gute Heilerfolge wurden bei *Pneumokokken-* und bei *Meningokokken-Meningitis* mit intralumbalen Penicillininjektionen erzielt. Besonders wichtig ist, daß durch Behandlung der *Gonorrhöe* mit Penicillin auch die heute so häufigen sulfonamid-resistenten Fälle fast ausnahmslos geheilt werden. Die Wirkung des Penicillins auf die *Gasbrandinfektion* beim Menschen ist noch nicht restlos abgeklärt. Allerdings sind Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß seit der zusätzlichen Penicillinanwendung die Zahl der Gasgangränfälle nach Kriegsverletzungen abgenommen hat.

Außerordentliche Beachtung haben auch die Erfolge gefunden, die mit Penicillin in großen Dosen bei *Frühsyphilis* und anderen durch verwandte Erreger verursachten Erkrankungen erreicht wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die antibakterielle Wirkungsbreite des Penicillins größer ist als diejenige der Sulfonamide. Aber auch Penicillin ist kein Universalheilmittel, und seine Verabreichung wirft gewisse Probleme auf, denen man in der Praxis mit anderen Heilmitteln bisher nicht begegnete. In gewissen Fällen scheint übrigens die gleichzeitige Behandlung mit Sulfonamiden Vorteile zu bieten.

Penicillin in der Schweiz

Die chemischen Untersuchungen über Penicillin und andere Antibiotika sind bisher praktisch ausschließlich von angloamerikanischen Forschern durchgeführt worden. Es ist jedoch natürlich, daß auch an schweizerischen Hochschulen Interesse für dieses neue Arbeitsgebiet besteht. So bildete sich in Zürich bereits im Jahre 1941 eine Forschungsgruppe, die sich die Untersuchung biologisch aktiver Stoffwechselprodukte von niederen Pilzen zum Ziele setzte. Der mikrobiologische Teil der Untersuchungen wurde vom Institut für spezielle Botanik der ETH. (Leitung Prof. E. GÄUMANN) übernommen, während die chemische Bearbeitung im organisch-chemischen Laboratorium der ETH. durchgeführt wird. Parallel mit Arbeiten über die durch Pilze verursachten pflanzlichen Welkekrankheiten[1] wurde auch ein Pilzstamm, der stark antibiotische Eigenschaften gegen Staphylokokken aufwies und als *Penicillium notatum* identifiziert werden konnte, vom Hygiene-Institut der Universität

[1] U. S. Nat. Research Council (C. S. KEEFER, F. G. BLAKE, E. K. MARSHALL, J. S. LOCKWOOD, W. B. WOOD), J. Am. Med. Ass. *122*, 1217 (1943).

[2] C. LYONS, J. Am. Med. Ass. *123*, 1007 (1943).

[3] M. H. DAWSON und G. L. HOBBY, J. Am. Med. Ass. *124*, 611 (1944).

[4] W. E. HERREL, J. Am. Med. Ass. *124*, 622 (1944); W. E. HERREL, D. R. NICHOLS und D. H. HEILMAN, J. Am. Med. Ass. *125*, 1003 (1944).

[5] A. L. BLOOMFIELD, L. A. RANTZ und W. M. M. KIRBY, J. Am. Med. Ass. *124*, 627 (1944).

[6] Penicillin Clinical Trials Committee (1944), H. M. Stat. Off. London.

[7] Brit. J. Surg. *32*, 109—224 (1944).

[8] L. P. GARROD, Brit. Med. Bull. *2*, 2 (1944).

[9] M. E. FLOREY, Brit. Med. Bull. *2*, 9 (1944).

[10] W. LÖFFLER und R. HEGGLIN, Schweiz. med. Wschr. *75*, 425 (1945).

[11] Eine deutsche Übersetzung ist im *Bulletin des Eidg. Gesundheitsamtes* vom 10. Februar 1945 erschienen (Nr. 6, S. 58; vgl. auch Nr. 7, S. 72).

[12] Für die medizinischen Angaben bin ich Dr. C. ADAMS zu Dank verpflichtet.

[1] N. CLAUSON-KAAS, PL. A. PLATTNER und E. GÄUMANN, Ber. schweiz. Bot. Ges. *54*, 523 (1944); PL. A. PLATTNER und N. CLAUSON-KAAS, Helv. chim. Acta *28*, 188 (1945); Exper. *1*, 195 (1945).

Zürich (Leitung Prof. H. Mooser) übernommen und in halbgroßem Maßstab gezüchtet. Andere Stämme, die später isoliert wurden, und neuerdings auch solche angloamerikanischer Herkunft, gelangten ebenfalls zur Untersuchung. So war schon früh die Möglichkeit gegeben, auf diesem Gebiete eigene Erfahrungen zu sammeln. Die chemische Anreicherung führte relativ rasch zu recht hoch aktiven Präparaten, die laufend von der biologischen Abteilung der *Ciba in Basel* im Tierversuch geprüft wurden. In größerem Maßstabe wurden von der pharmazeutischen Abteilung der *Ciba* nach den in Zürich ausgearbeiteten Verfahren Penicillinpräparate für eigene Versuche[1] hergestellt und seit Ende 1944 auch für Untersuchungen an schweizerische Kliniken abgegeben. Diese haben sich den zurzeit erhältlichen amerikanischen Präparaten als ebenbürtig erwiesen.

Im Folgenden sei noch ein kurzer Überblick über die bisher in der Schweiz erschienenen Originalarbeiten über Penicillin und penicillinähnliche Stoffe gegeben. An Publikationen mykologischen bzw. bakteriologischen Inhaltes sind diejenigen von Hallauer und Fust[2] sowie von Hutter und Chodat[3] zu erwähnen. Spezielles Interesse bieten die bereits zitierten Arbeiten von Schuler[1], die sich insbesondere mit der Wirkungsweise des Penicillins befassen.

Da bisher in der Schweiz nur kleinere Mengen von Penicillin zur Verfügung standen, sind die Erfahrungen auf klinischem Gebiete noch nicht sehr umfangreich. Über eigene Versuche haben vor allem Löffler und Hegglin[4] berichtet, ferner Jentzer[5], Michaud[6], Racine[7], Staub[8] und v. Deschwanden[9]. Außerdem wurden in der *Schweiz. med. Wochenschrift* laufend über besonders interessante Arbeiten ausländischer Autoren referiert oder in Übersetzungen publiziert[10], und durch die bereits zitierten Übersichtsreferate von Wettstein[11] und Wettstein und Adams[12] sowie von Hallauer[1] und Rieben[2] ein Ersatz für die zurzeit schwer zugänglichen Originalarbeiten geboten.

Während Penicillin bis zum Herbst 1944 nur sporadisch in die Schweiz kam, sind seit dieser Zeit schätzungsweise monatlich etwa 200—300 Standardampullen (zu 100000 O.E., entsprechend etwa einer Tagesdosis) Penicillin angloamerikanischer Herkunft durch das Schweizerische Gesundheitsamt für klinische Versuche abgegeben worden. Trotz eines in letzter Zeit steigenden Zuschusses aus schweizerischer Quelle konnte diese Menge nicht einmal den dringendsten Bedarf decken, der von inoffizieller Seite auf mindestens 3000 Standardampullen pro Monat geschätzt wird. Verhandlungen mit amerikanischen Stellen haben jedoch in letzter Zeit zu einer erheblichen Steigerung der schweizerischen Einfuhr geführt[3], und die Einschaltung der schweizerischen Eigenproduktion wird sich zweifellos in wachsendem Maße bemerkbar machen, nachdem ihr heute keine unüberwindlichen technischen Hindernisse mehr im Wege stehen. So darf man annehmen, daß sich schon in nächster Zeit die Versorgung der Schweiz mit Penicillin ganz bedeutend bessern wird.

Summary

The development of Penicillin is due mainly to the efforts of English and American scientists. The present review is therefore based almost exclusively on Anglo-American publications available in Switzerland.

The history of Penicillin is an example for what can be achieved by the close cooperation of various branches of science. First a historic survey is given, followed by an account of the present methods used for cultivating the mould, *Penicillium notatum*, and the processing of the cultures to clinical preparations. The chemistry of Penicillin is shortly discussed.

The different procedures for testing the antibacterial activity of mould cultures, their application to Penicillin, the Oxford Unit of Penicillin activity and the efforts which led to the acceptance of an international Penicillin standard are reported on.

P. notatum is not the only mould which produces Penicillin or similar substances. On the other hand not all strains of *P. notatum* are capable of producing the antibiotic, as a short survey of present mycological knowledge shows.

The results of the bacteriological, pharmacological and clinical investigations are only shortly referred to as these aspects have been discussed in detail in other reviews available in Switzerland.

Research on metabolic products of moulds and antibiotics is also being done in Switzerland. The corresponding literature is practically completely reviewed.

A short note refers to the availability of Penicillin in Switzerland.

[1] W. Schuler, Schweiz. med. Wschr. *75*, 34 (1945); Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta *2*, C 21 (1944).

[2] A. Hallauer und B. Fust, Schweiz. Z. Path. Bakt. *7*, 380 (1944).

[3] S. Hutter und F. Chodat, Schweiz. med. Wschr. *75*, 411 (1945).

[4] W. Löffler und R. Hegglin, Schweiz. med. Wschr. *75*, 425 (1945).

[5] A. Jentzer, Schweiz. med. Wschr. *75*, 633 (1945); Praxis *34*, 332 (1945).

[6] L. Michaud, Praxis *34*, 122 (1945); Rev. méd. Suisse rom. *65*, 255 (1945).

[7] W. Racine, Rev. méd. Suisse rom. *65*, LIII (1945).

[8] H. Staub, Exper. *1*, 92 (1945).

[9] J. v. Deschwanden, Schweiz. med. Wschr. *74*, 1319 (1944).

[10] Schweiz. med. Wschr., Bd. *74* (1944) und *75* (1945). Vgl. auch Praxis, Bd. *33* (1944) und *34* (1945).

[11] A. Wettstein, Schweiz. med. Wschr. *74*, 617 (1944).

[12] A. Wettstein und C. Adams, Schweiz. med. Wschr. *75*, 613 (1945).

[1] A. Hallauer, Schweiz. med. Wschr. *74*, 611 (1944).

[2] G. Rieben, Schweiz. med. Wschr. *74*, 625 (1944).

[3] Vgl. *Bulletin des Eidg. Gesundheitsamtes in Bern* 58, 327 (1945).

Zur Thermodynamik der Trombenbildung

Von G. Swoboda, Lausanne

Die Tromben sind ein in ihrer äußeren Erscheinung oft und eingehend beschriebenes, hinsichtlich ihrer physikalischen Entstehung aber noch durchaus ungeklärtes Phänomen. Keine der vorhandenen Theorien ist imstande, die Vielfalt der beobachteten Begleiterscheinungen restlos zu erfassen. Zur Wegbereitung einer künftigen Einheitstheorie ist es daher angebracht, sich mit den bisherigen Erklärungsversuchen auseinanderzusetzen. Vor kurzem hat H. Koschmieder[1] die bekannte hydrodynamische Theorie A. Wegeners[2] einer solchen kritischen Betrachtung unterzogen und ihr eine thermodynamische Theorie der Trombenbildung gegenübergestellt.

Nach Wegeners Auffassung ist die Trombe nichts anderes als das herunterhängende Ende eines im allgemeinen unsichtbaren horizontalen Luftwirbels, der sich in der Mutterwolke — meist einem *Cumulonimbus* (*Cb*) — infolge einer sprunghaften Windzunahme mit der Höhe gebildet habe. Verschiedene Befunde könnten für eine solche Deutung sprechen, so vor allem die häufig beobachtbare Seitenstellung der Trombe im Verhältnis zur vertikalen Mittelachse der Mutterwolke. Andere Tatsachen sprechen dagegen, so z. B. gelegentliche Widersprüche in der Rotation des Wirbelschlauches, die bei — in bezug auf die Zugrichtung der Mutterwolke — linksständigen Tromben im Uhrzeigersinn, bei rechtsständigen im Gegensinn erfolgen sollte; oder der Umstand, daß Paare entgegengesetzt rotierender Tromben, entsprechend beiden herabhängenden Enden eines und desselben Horizontalwirbels, noch nie beobachtet worden sind, und anderes mehr. Überdies kommen Tromben bei Wetterlagen vor, welche keine merkliche Windzunahme mit der Höhe, ja überhaupt keine wesentliche horizontale Luftbewegung aufweisen; dann fehlen aber die kinetischen Eigenschaften des Grundzustandes, aus denen der Horizontalwirbel, hydrodynamisch aufgefaßt, seine Energie schöpfen könnte.

Während der emporquellende *Cb* bei Wegener nur als Energie*ordner* auftritt, indem er die längs der Winddiskontinuität vorhandenen elementaren Gleitwirbel in einen einzigen Horizontalwirbel vereinigt («zusammenrollt»), ist er nach Koschmieder direkt der Energie*spender* beim Zustandekommen der Trombe; genauer ist es die in der Wolke frei werdende Kondensationswärme. Diese Idee ist schon in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts (von H. Mohn und von Th. Reye) ausgesprochen worden. Damals gab es jedoch noch keine Möglichkeit, die in der jeweiligen vertikalen Temperaturverteilung vorhandene potentielle Energie zahlenmäßig zu erfassen, welche beim Aufsteigen der Luft in kinetische übergehen kann, unter Einschluß jener, die infolge einer gleichzeitigen Kondensation des Wasserdampfes frei wird (Aerologische T-log p-Diagramme und ihre flächentreuen Transformationen[1]). Infolgedessen war damals auch die zentrale Stellung noch nicht bekannt, welche diese sogenannte «feuchtlabile Energie» im Gesamtmechanismus der atmosphärischen Bewegungen einnimmt; sei es nun, daß der genannte Energieumsatz mit vorwiegender Horizontalkomponente und verhältnismäßig geordnet — wie an den zyklonalen Frontflächen —, oder mit vorwiegender Vertikalkomponente und ziemlich ungeordnet — wie bei der thermischen Konvektion (z. B. im *Cb*), vor sich geht[1]. Es hat daher eines langen Entwicklungsganges, in seinem Ursprung befruchtet durch V. Bjerknes' exakte Synthese der hydrodynamischen und thermodynamischen Prinzipien in ihrer Anwendung auf atmosphärische Zirkulationen[2], bedurft, bevor die Idee Reyes in Koschmieders thermodynamischer Theorie der Trombenbildung neue Gestalt annehmen konnte.

Koschmieder faßt seine Theorie folgendermaßen zusammen: Durch Überwindung einer schwachen Sperrschicht in oder oberhalb des *Cb* schießt in der darübergelegenen labilen Schichtung ein Luftpaket erheblichen Durchmessers (beispielsweise 100—1000 m) mit großer Geschwindigkeit (z. B. $>$ 20 m/sec) aufwärts. Der dabei auftretende Sog wird statisch nach unten übertragen und eine entsprechende Druckerniedrigung unten aufgeprägt. Dieser große Raum starker Druckerniedrigung stürzt zusammen. Die von der Seite einfallenden Luftmassen erreichen Geschwindigkeiten, die große Bruchteile (Größenordnung ¼) der Schallgeschwindigkeit betragen. Das entstehende Stromfeld ist dynamisch nicht stabil; eine kleine Unsymmetrie der Bewegungen *vor* dem Zusammensturz führt *bei* dem Zusammensturz zu einer Drehbewegung. Die Drehbewegung erzeugt sofort Zentralkräfte, die dem weiteren radialen Zufluß und damit dem horizontalen Druckausgleich entgegenwirken und die Trombe so lange am Leben erhalten, als die Vertikalbewegungen in der Höhe für hinreichenden Abfluß der besonders am Erdboden einströmenden Luft sorgen (vgl. Abb. 1).

Jenem Teil der Theorie, welcher sich mit dem Bewegungsmechanismus des eigentlichen Trombenschlauches beschäftigt, haben wir nichts hinzuzufügen. Nach dem oben angedeuteten Gegenwartsstand unserer Kenntnisse wird man mit Koschmieder auch

[1] H. Koschmieder, Über Tromben, Wiss. Abh. RA f. Wetterd., VI/3 (1940).

[2] A. Wegener, Wind- und Wasserhosen in Europa, Die Wissensch. *60* (1917).

[1] A. Refsdal, Geof. Publ. V/12 (1930).

[2] V. Bjerknes, Met. Z. *17*, 97 und 145 (1900); *19*, 97 (1902).

grundsätzlich darüber einig sein können, daß die Trombenbildung durch einen thermodynamischen Prozeß eingeleitet wird, und zwar durch das Emportrudeln von Warmluftpaketen im *Cb*. Daß solche Warmluftpakete im *Cb* tatsächlich auftreten können, ist aerologisch durch Wetterflüge erwiesen[1]. Um uns

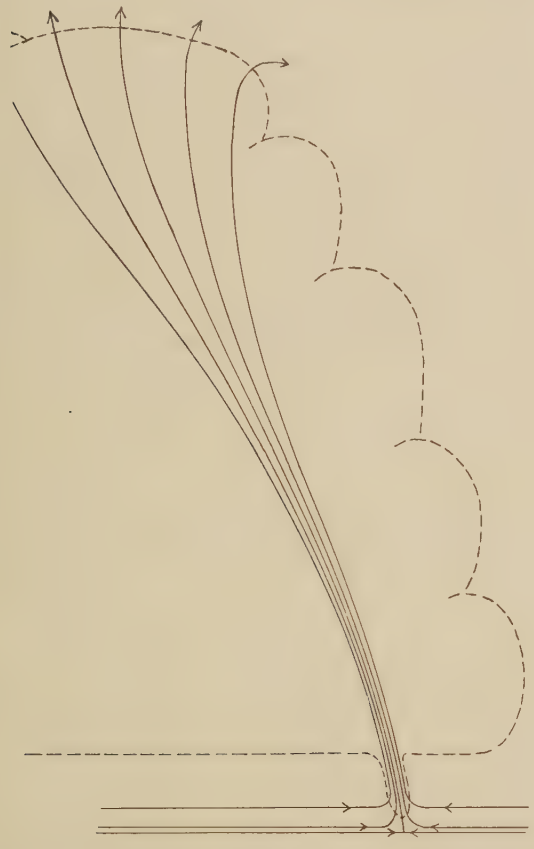


Abb. 1. Koschmieders Schema der reinen Schlotströmung einer Trombe (d. h. bei fortgelassener Drehbewegung). — Stromlinien ausgezogen, Wolkengrenze (einschließlich des Trombenschlauches) gestrichelt.

ein Bild von der Energetik dieses Vorganges zu machen, wollen wir ihn zunächst als Tochterkonvektion innerhalb des Mutter-*Cb* ansehen.

Definitionsgemäß wird im aerologischen T-log p-Diagramm die feuchtlabile Energie, welche einem Luftteilchen bei bestimmter vertikaler Temperaturverteilung zur Verfügung steht, durch die Fläche gemessen, die von der Zustandskurve («Schichtungskurve») T_1 und der Zustandsänderungskurve des Luftteilchens («Hebungskurve») T_2 im Fall $T_2 > T_1$ eingeschlossen wird. Sie ist also — wie die Labilitätsenergie (algebraische Summe der trockenlabilen und der feuchtlabilen Energie) überhaupt — eine Funktion beider. Gleichwohl kann man gerade im eigentlichen Konvektionsfall zu einer absoluten Aussage über den Energiewert der vertikalen Temperaturverteilung kommen, da dann nur die Zustandsänderung eines einzigen Luftteilchens betrachtet zu werden braucht, nämlich jenes, welches aus Bodennähe aufsteigend die ganze Luftsäule durchsetzen würde. Diese Zustandsänderung, als adiabatisch angenommen, erfolgt bekanntlich bis zur Kondensationshöhe trockenadiabatisch und darüber feuchtadiabatisch; sie hängt also außer von der Temperatur auch von der Feuchtigkeit des Luftteilchens im Ausgangsstadium ab.

Wir nehmen nun an, daß die Zustandskurve T_1 im Bereich eines *Cb* bis zur Kondensationshöhe (Wolkenbasis) annähernd entlang der Trockenadiabate verlaufe, denn hier braucht die Luft nur im trockenindifferenten Gleichgewicht zu sein, um vom Aufstrom im *Cb* angesogen zu werden. Im Innern des *Cb* verlaufe T_1 zwischen der Trockenadiabate und der zur Kondensationshöhe gehörigen Feuchtadiabate T_2. Die zur Erhaltung der normalen *Cb*-Konvektion nötige feuchtlabile Energie ist durch die zwischen der Zustandskurve und der eben genannten Feuchtadiabate eingeschlossene Diagrammfläche gegeben (vgl. die punktierte Zone in Abb. 2); die Fläche nimmt ab, da — ceteris paribus — T_1 infolge andauernden Freiwerdens von Kondensationswärme dem feuchtindifferenten Verlauf zustrebt[1]. Eine Tochterkonvektion im *Cb* kann also nur zustande kommen, wenn in bezug auf die Luftteilchen, die in Bodennähe herangeführt werden und aufsteigen, *zusätzliche* feuchtlabile Energien entstehen. Dies ist offenbar auf drei verschiedene Arten möglich, wie die Abbildung 2 zeigt. Entweder können die höheren Schichten des *Cb* durch Kältezufuhr von fern her eine Abkühlung erfahren (Fall *a*); oder es kann — und dies ist nach Koschmieder der gewöhnliche Vorgang — die den *Cb* von unten her speisende Luft wärmer geworden sein (Fall *b*); oder es kann, was Koschmieder nicht erwähnt, diese Luft feuchter geworden sein (Fall *c*). Im Fall *a* erfolgt die Labilisierung von oben her; es liegt hier keine reine Konvektions-, sondern ein Übergang zu einer Advektionssituation vor. In den beiden anderen Fällen erfolgt die Labilisierung von unten her; auch hier handelt es

[1] W. Schwerdtfeger und R. Schütze, Z. f. angew. Met. *55*, 137 (1938).

[1] Für dieses Jugendstadium des vollentwickelten *Cb* sind daher Beobachtungen über eine Erwärmung beim Einfliegen in die Wolke durchaus verständlich[2]. Gegenteilige Feststellungen[3] dahingehend, daß der *Cb* kälter sei als seine Umgebung, scheinen sich eher auf sein Altersstadium zu beziehen[4]: dann hat der aus den höchsten vereisten Wolkenteilen als Graupel einfallende Niederschlag bereits reichlich kalte Luft mit sich in den Hauptkörper der Wolke herabgerissen, während in der den *Cb* umgebenden und langsam absinkenden Atmosphäre schon seit langem dynamische Erwärmung im Gange ist. Damit erscheint es unnötig, anzunehmen, schon der jugendliche *Cb* sei — außer vielleicht in seinen höchsten, über ihre thermische Gleichgewichtslage hinaufgestossenen Teilen[5] — kälter als die Umgebung und der Temperatureinfluß auf die Luftdichte müsse hier daher, damit die *Cb*-Luft überhaupt aufsteigen könne, kompensiert sein durch eine Mehrfachübersättigung[6] oder eine Vergrößerung der Gaskonstante[7] der Wolkenluft.

[2] W. Wenzel, Met. Z. *50*, 65 (1933).

[3] W. Georgii, Beitr. z. Phys. d. fr. Atm. *16*, 199 (1930).

[4] J. Letzmann, Met. Z. *47*, 236 (1930).

[5] H. v. Ficker, Sitz.-Ber. Berl. Akad. d. Wiss. *3*, 28 (1931).

[6] W. Kopp, Beitr. z. Phys. d. fr. Atm. *16*, 173 (1930).

[7] H. Johanssen jr., Beitr. z. Phys. d. fr. Atm. *18*, 165 (1932).

sich streng genommen um die Mitwirkung einer Advektion, die aber rein lokalen Charakter hat im Rahmen der Konvektionszirkulation des *Cb*. Wir möchten dem Fall *c*, in dem sich an den Temperaturen überhaupt nichts ändert, unter Umständen eine größere Bedeutung beimessen als dem Fall *b*. Denn in der Regel wird die Tageserwärmung unter einem ausgedehnten *Cb* nicht erheblich sein, während das besonders häufige Auftreten von Tromben in der Nähe von

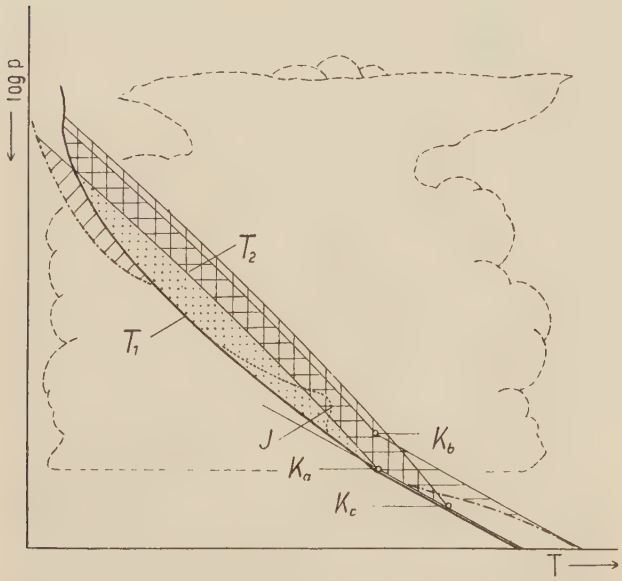


Abb. 2. Bildung zusätzlicher feuchtlabiler Energie im *Cumulonimbus*. — Fall *a* (schräg schraffiert): bei Kaltluftzufuhr in der Höhe. Fall *b* (waagrecht schraffiert): bei Zufluß wärmerer Luft unten. Fall *c* (senkrecht schraffiert): bei Zufluß feuchterer Luft unten. — K_a, K_b, K_c Kondensationshöhen in den Fällen *a*, *b* und *c*. — T_1 ursprüngliche Schichtungskurve; T_2 ursprüngliche Hebungskurve; punktierte Fläche: ursprüngliche feuchtlabile Energie. *J* unwahrscheinliche Inversion.

Seen und Küsten sowie über dem Meer schon an und für sich darauf hindeutet, daß der Feuchtigkeitszufluß eine besondere Rolle spielen dürfte bei der Herstellung jener thermodynamischen Bedingungen, welche zur Trombenbildung führen. Dafür könnte auch die oft beobachtete Ausstülpung der Wolkenbasis nach unten vor Eintritt der Trombenbildung sprechen. Aus der Abbildung 2 geht ja hervor, daß im Fall *a* die Wolkenbasis unverändert bleibt, im Fall *b* sich im Zuflußbereich wärmerer Luft hebt und im Fall *c* sich im Zuflußbereich feuchterer Luft senkt. Im übrigen ist es durchaus denkbar, daß die Fälle *b* und *c* miteinander kombiniert auftreten können oder alternierend, wenn der *Cb* langsam über eine Landschaft mit wechselnder Oberflächenbeschaffenheit hinwegzieht.

Um die *Plötzlichkeit* der Bildung von Warmluftpaketen zu erklären, hat Koschmieder, soweit ersichtlich, angenommen, daß auch die zusätzlichen feuchtlabilen Energien plötzlich entstehen in dem Augenblick, wo eine Temperaturinversion innerhalb des *Cb* ihren Sperrschichtcharakter verliert. Es wäre dies jener Augenblick, wo die vom Boden aufsteigenden Luftteilchen so warm (oder so feucht) geworden sind, daß an der Inversionsstelle $T_2 > T_1$ wird. Dies setzt voraus, daß vorher im *Cb* $T_2 < T_1$ war, d. h. daß das spontane Aufsteigen der Luft eben durch die Inversion gesperrt gewesen sei (vgl. *J* in Abb. 2). Dies und damit überhaupt die Annahme einer Inversion im *Cb* ist aber unvereinbar mit der üblichen Vorstellung, die man sich vom Mechanismus der *Cb*-Wolke als sinnfälligsten Ausdrucks einer durchgehenden Konvektionsströmung macht. Der von Koschmieder herangezogene aerologische Nachweis von Inversionen im Vorstadium der Bildung des *Cb* sagt nichts aus über die spätere Temperaturverteilung *in* dieser Wolke, die offenbar inversionsfrei ist, abgesehen vielleicht von deren höchsten Teilen. Würde es sich aber um den Durchbruch durch eine Inversion *oberhalb* des Hauptkörpers der Gewitterwolke handeln, in einen darüberliegenden feuchtlabilen Bereich hinein, so läge die Auslösungsstelle des Trombenvorganges gegebenenfalls unwahrscheinlich hoch (> 4 km) und jedenfalls höher, als es das Koschmiedersche «Schlotschema» (Abb. 1) annehmen läßt. Auch müßte dann das Herausschießen des Warmluftpakets aus dem *Cb* deutlich von der Seite aus sichtbar werden, etwa als ungewöhnlich heftige und hochreichende Eruption eines schmalen Wolkenturms. Beobachtungen über die unmittelbare zeitliche Aufeinanderfolge einer *Cb*-Protuberanz und einer Trombe liegen aber unseres Wissens bisher nicht vor.

Wir sind somit vorläufig nicht in der Lage, über die Umstände eine Aussage zu machen, welche die Plötzlichkeit der Bildung von Warmluftpaketen im *Cb* verursachen. Will man nicht Zuflucht nehmen zu vagen Hypothesen (z. B. zu der eines Kondensationsverzuges mit Mehrfachübersättigung[1] bei verstärkter Feuchtezufuhr), so bleibt vorläufig nichts anderes übrig, als sich mit jener scheinbaren Zufälligkeit — oder richtiger: praktischen Unkontrollierbarkeit — abzufinden, die der Auslösung auch anderer kleinräumiger atmosphärischer Vorgänge eigen ist in örtlicher und zeitlicher Hinsicht, wofern nur die *allgemeinen* Vorbedingungen für das Zustandekommen dieser Vorgänge gegeben sind.

Die allgemeinen Vorbedingungen der Trombenbildung wurden bisher unter der Voraussetzung behandelt, daß die Mutterwolke ein typischer *Cb* sei. Dabei hat es sich gezeigt, daß uns die thermische Struktur des *Cb* eher aus indirekten Schlüssen als aus tatsächlichen Messungen bekannt ist. Eine vollständige thermodynamische Trombentheorie erfordert daher eine genauere aerologische Erforschung dieser Wolke als bisher, und zwar unter Beachtung der reichen Gliederung ihres Aufbaus, als Ausdruck des relativ ungeordneten Charakters der Konvektion. Sie wird ferner auch jene Fälle zu berücksichtigen haben, in denen der Trombenschlauch statt aus einem eigent-

[1] W. Kopp, Beitr. z. Phys. d. fr. Atm. *16*, 173 (1930).

lichen *Cb* aus einer weniger entwickelten Konvektionswolke herauswächst, etwa aus einem *Cumulus congestus* oder gar nur aus einem *Cumulus* geringfügiger Ausmaße[1,2]. In diesem Zusammenhang ist es sehr erwünscht, daß Beobachter von Tromben sich durch den fesselnden Anblick des eigentlichen Wirbelschlauches nicht ablenken lassen von der Wahrnehmung der Begleitumstände und namentlich der Detailstruktur der Mutterwolke[3]. Beginnt die Beobachtung erst, wenn der Wirbelschlauch bereits gebildet ist, so bleiben natürlich die Vorstadien der Mutterwolke unbeachtet. Daher sollte der Wolkenentwicklung schon bei bloß trombenverdächtigen Wetterlagen ein erhöhtes Augenmerk zugewendet werden; für solche Wetterlagen haben Beobachter in Gegenden mit großer Trombenhäufigkeit oft einen erstaunlich guten Blick.

[1] W. Kurrik, Z. f. angew. Met. *42*, 19 (1925).
[2] H. Markgraf, Ann. Hydr. u. mar. Met. *57*, 14 (1929).
[3] Die Internationale Klimatologische Kommission hat den meteorologischen Landesdiensten und Beobachtern eingehende «Richtlinien zur Erforschung von Tromben, Tornados, Wasserhosen und Kleintromben»[4] empfohlen, welche auch das Studium der Mutterwolke mitberücksichtigen.
[4] J. Letzmann, Publ. Sekr. Int. Met. Org. Nr. *38*, 91—110 (1939).

Summary

Koschmieder's new thermodynamical theory of tornado formation (1940) makes it probable that a tornado (or a waterspout) develops when a warm air packet rises quickly within the convective mother cloud. In the present paper the three principle cases of conditions are indicated under which supplementary amounts of potential energy necessary to start a "daughter convection" in the cumulo-nimbus cloud can become available in the latter. Supply of moister air from below seems to be at least as important as that one of warmer air. However, the suddenness of the release of the said supplementary energy cannot be explained by the abrupt annihilation of an intercepting layer within the main body of the cumulo-nimbus, for the pre-existence of such a layer is incompatible with the general character of this type of cloud.

Les tests microbiologiques pour la détermination des vitamines

Par W. H. Schopfer, Berne

Introduction

Dès la découverte des facteurs accessoires de croissance, que Funk appela très heureusement «vitamines», s'est avéré la nécessité de mesurer quantitativement leur action. Cette obligation était d'autant plus impérieuse que très tôt on reconnut qu'entre les vitamines et les aliments ordinaires se manifestait une différence fondamentale de nature quantitative et qualitative: ces facteurs accessoires n'agissent pas d'une manière plastique ou énergétique au sens ordinaire de ces expressions. Les doses nécessaires à leur action sont très faibles, comparées à celles qui sont requises pour les glucides, les lipides, les protides ou les sels minéraux. Tout au plus peut-on comparer leur effet avec celui des éléments minéraux à action catalytique (Spurenelemente).

Ainsi, au cours des années et dès 1900, furent mis au point les tests animaux. Le principe théorique d'une mesure d'activité est le suivant: l'animal reçoit un régime constitué par des quantités optimales de glucides, de lipides, de protides, de sels minéraux ainsi que de tous les autres facteurs vitaminiques nécessaires à la croissance normale, sauf la vitamine dont on veut étudier l'action. Il se manifeste une avitaminose s'exprimant par des symptômes variés, en particulier par un ralentissement ou un arrêt de la croissance que l'on peut observer avec de nombreuses vitamines. L'adjonction au régime déficient de la vitamine étudiée, conduira, dans des conditions définies, à un rétablissement de la croissance et à une guérison de l'avitaminose (béribéri, scorbut, pellagre, etc.).

Tous les traités de vitaminologie exposent en détail les prescriptions à suivre lors de l'utilisation de ces tests. Du point de vue général qui nous intéresse ici, deux faits essentiels sont à retenir: chaque vitamine exerce, dans des conditions données, une *action spécifique*; d'autre part, l'action de la vitamine est *quantitative*. La notion de spécificité doit être envisagée avec prudence. On sait que, chez les microorganismes en particulier, des phénomènes de remplacement d'un facteur par un autre peuvent se manifester.

Pendant plusieurs décennies, les tests animaux furent les seuls à être utilisés. Ils ont permis la mise en évidence, qualitative tout d'abord, puis quantitative, des principales vitamines dans les aliments et dans les produits naturels. Aux mains d'un spécialiste exercé, les tests animaux permettent aujourd'hui la détermination de très faibles quantités de vitamines.

Le recours au test animal est, actuellement encore, indispensable, car, du point de vue pratique, la détermination d'une vitamine se fait du point de vue de l'alimentation *humaine et animale*. Même si les données fournies par d'autres tests paraissent dignes de confiance, il est nécessaire d'effectuer un contrôle et une comparaison avec le test animal.

Nous ne donnons ici aucun détail sur ces tests et sur leurs différentes formes. On les trouve exposés dans tous les traités de vitaminologie.

Les vitamines sont des substances chimiquement définies. Il doit donc être possible de les déterminer par voie chimique. *Les tests chimiques* ont pris une grande extension dès le moment où les vitamines ont été isolées et leur formule de constitution établie. Ils reposent sur la production d'une réaction colorée, visible en lumière ordinaire ou ultra-violette, plus ou moins spécifique, livrée par la vitamine réagissant avec un réactif défini. Perfectionnés et complétés par des méthodes physiques, ils permettent une détermination exacte de très faibles quantités de certaines vitamines.

Une troisième catégorie de tests est actuellement à l'ordre du jour et justifie cet article: ce sont les *tests microbiologiques*. Quelques données théoriques sont nécessaires à la compréhension du problème. Ils se rapportent à la question des vitamines chez les plantes.

Principes théoriques

Très tôt, à l'époque de Pasteur et de Liebig déjà, on reconnut qu'un microorganisme, champignon ou bactérie, cultivé in vitro, hors de son milieu naturel, requiert autre chose que des aliments banaux, organiques et inorganiques. Ces substances particulières furent par la suite appelées «facteurs de croissance». Intuitivement, on comprenait qu'ils devaient présenter des analogies certaines avec les «facteurs accessoires de la croissance» exigés par les animaux. Le problème prend son essor avec le travail fondamental de Wildiers (1901)[1]. Dans ce mémoire, l'auteur explique partiellement les désaccords entre les données de Pasteur et celles de Liebig et montre que la culture de la levure in vitro nécessite, outre les aliments ordinaires, une substance spéciale, produite par la levure elle-même et à laquelle il donna le nom de «bios». A vrai dire, Wildiers mesurait l'action de cette substance non pas en appréciant la croissance, mais la fermentation déterminée par la levure.

Depuis Wildiers, les recherches se sont multipliées et les méthodes sont devenues plus raffinées. On travaille avec des concentrés hautement purifiés remplaçant les extraits naturels riches en vitamines. De plus en plus, on acquiert la certitude que les facteurs de croissance pour les microorganismes doivent être extrêmement voisins des vitamines dites animales ou humaines.

En 1932[2], étudiant le champignon *Phycomyces blakesleeanus*, nous constatons que sur un milieu synthétique pauvre il ne peut pas se développer, quoique celui-ci lui offre du glucose, de l'azote sous forme d'asparagine et les sels minéraux indispensables. Sur un milieu naturel, constitué par de l'extrait de malt, il pousse très bien. Le développement est excellent si, au milieu synthétique, on ajoute une très petite quantité d'un extrait de levure purifié et très concentré ou d'un extrait de germe de blé concentré riche en vitamines. Nous arrivons à la certitude qu'il doit s'agir d'une vitamine B, B_1 ou B_2, ni l'une ni l'autre n'étant encore connue chimiquement. Enfin, après que Windaus et ses collaborateurs[1] eurent isolé la vitamine B_1, antinévritique, et identifié chimiquement la substance, il nous est possible (1934)[2] de faire les premiers essais de culture de *Phycomyces* en milieu synthétique avec adjonction de vitamine B_1 (aneurine ou thiamine) pure: cette vitamine est effectivement le facteur de croissance nécessaire à *Phycomyces*, sans lequel le microorganisme ne peut se développer. Cette vitamine est présente dans les produits naturels utilisés, germe de blé, levure, malt, extrait de fruit, etc., ce qui confère au milieu préparé avec ces substances ses propriétés auxogènes. En un mot, le pont est établi entre la physiologie animale et végétale: une vitamine dite animale est l'équivalent du facteur de croissance de microorganisme. Depuis 1934, comme nous le verrons plus loin, les principales vitamines requises par l'homme et les animaux supérieurs *sont* des facteurs de croissance pour les microorganismes (fig. 1, fig. 2).

Ce fait bien établi allait avoir une portée théorique considérable. Dès le début de la vitaminologie, c.-à-d. le début du siècle, le fait fut établi qu'en principe seules les plantes supérieures étaient capables de synthétiser à partir des éléments, du gaz carbonique et de l'eau, ces catalyseurs indispensables. Elles les fournissent à l'homme et aux animaux qui ne savent pas les fabriquer. Si donc des microorganismes requièrent une ou plusieurs vitamines, c'est qu'ils réagissent comme une cellule animale et *qu'ils ont perdu le pouvoir d'en faire la synthèse*. La perte du

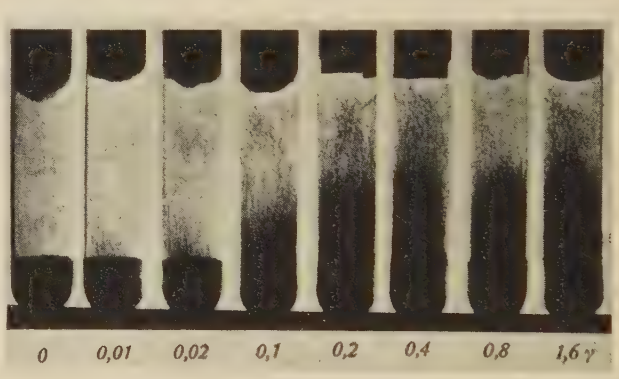


Fig. 1. Développement de *Phycomyces* en fonction de doses croissantes d'aneurine, indiquées en γ pour 25 ccm. de milieu gélosé. Optimum vers 0,4 γ. (D'après Schopfer, Erg. Biologie 1939.)

[1] E. Wildiers, La Cellule *18*, 313 (1940).

[2] W. H. Schopfer, Bull. Soc. bot. suisse *40*, 87 (1931); *41*, 73 (1932).

[1] A. Windaus, R. Tschesche, H. Ruhkopf, F. Laquer, Nachr. d. Ges. der Wiss. Göttingen *III*, 342 (1932).

[2] W. H. Schopfer, Arch. f. Mikrobiol. *5*, 513 (1935). C. R. Soc. Physique Hist. nat. Genève *51*, 26 (1934).

pouvoir de synthèse détermine le besoin et déclanche une avitaminose végétale primitive. Chez le microorganisme et chez l'animal ou l'homme, l'avitaminose est, dans son caractère fondamental, identique: elle est déterminée par un trouble du métabolisme cellulaire, causé lui-même par l'absence, dans l'édifice cytoplasmique, d'un ou plusieurs constituants. Il en résulte des perturbations primaires fondamentales du

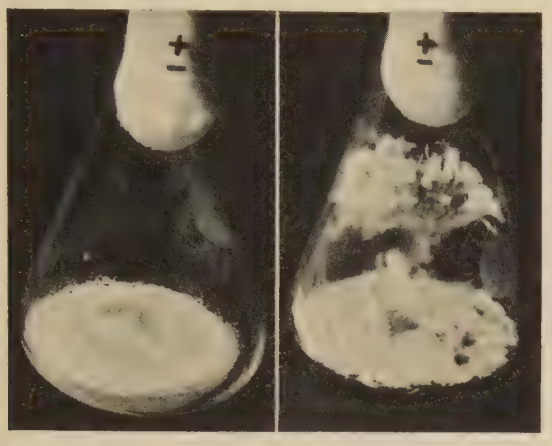


Fig. 2. *Schizophyllum commune*. A gauche les deux sexes + et — sans pyrimidine, à droite avec la pyrimidine de l'aneurine. Remarquer la production du carpophore dicaryotique. (D'après Schopfer et Blumer, Protoplasma 1940.)

métabolisme cellulaire. Chez un pluricellulaire hautement différencié ces troubles s'exprimeront non seulement par des anomalies de la croissance, mais retentiront dans toute la morphologie de l'organisme, déterminant ainsi les symptômes caractéristiques de chaque avitaminose. Chez un microorganisme unicellulaire ou un champignon inférieur peu différencié, l'avitaminose ne pourra s'exprimer que de la manière la plus simple et la plus primitive, c.-à-d. par un arrêt de la croissance. L'adjonction au milieu de la vitamine manquante permettra à la croissance de se déclancher ou de reprendre.

Le principe des pertes de pouvoir de synthèse, développé par Fildes, Lwoff, Schopfer, Knight, Ondratschek, est à la base du problème des facteurs de croissance de microorganismes.

L'identité des avitaminoses végétales et animales est profonde. Elle s'exprime dans l'acte métabolique primaire auquel la vitamine doit prendre part. Ainsi, dans l'avitaminose B_1 humaine et animale, on sait qu'il se produit une accumulation d'acide pyruvique déterminée par l'absence ou l'insuffisance de l'aneurine qui ne peut plus décarboxyler ce produit intermédiaire du métabolisme. Chez *Phycomyces* en hypovitaminose, c.-à-d. avec une quantité insuffisante de vitamine B_1, Haag[1] a montré que l'on retrouve également de l'acide pyruvique dans le milieu. L'identité des deux groupes d'avitaminoses, végétales et animales, existe également pour l'acide nicotinique ou la nicotinamide, pour la lactoflavine et pour toutes les vitamines dont la fonction dans le métabolisme nous est connue.

Cette identité devient compréhensible et évidente, si nous nous rappelons que les vitamines essentielles qui seront évoquées ici, sont des coenzymes ou des fragments de coenzymes. L'aneurine (vitamine B_1) phosphorylée fonctionne comme cocarboxylase[1]. Elle participe à la décarboxylation et à la deshydrogénation[2] de l'acide pyruvique. Il est aussi très probable que l'aneurine phosphorylée constitue le groupe actif de ferments permettant la carboxylation, c.-à-d. l'introduction de CO_2 dans d'autres substances. C'est p. ex. le cas lorsque l'acide oxaloacétique se forme à partir de CO_2 et de l'acide pyruvique[3]

$$CO_2 + CH_3CO \cdot COOH \longrightarrow HOOC \cdot CH_2CO \cdot COOH .$$

L'acide oxaloacétique est une étape du cycle de l'acide citrique et de l'acide succinique.

L'aneurine participe encore à d'autres réactions. La lactoflavine (vitamine B_2 s. str.) est le groupe actif d'un ferment respiratoire (ancien ferment jaune). Elle est un constituant d'un alloxazino-nucléotide fonctionnant comme coferment (mononucléotide). Elle fait partie de di-nucléotide à base d'alloxazine et d'adénine (diaphorase, xanthinoxydase). La nicotinamide est le groupe actif de codéhydrases à base de nicotinamide, de ribose, d'acide phosphorique et d'adénine (di- et triphosphopyridinonucléotides). Nous ne savons encore rien du rôle exact de l'adermine (vitamine B_6), de l'acide pantothénique et de la biotine (vitamine H), si ce n'est qu'elles aussi se trouvent dans les cellules des deux règnes, surtout liées à un support protidique, beaucoup moins à l'état libre. Il est probable qu'elles doivent également fonctionner comme coenzymes.

Les vitamines énumérées ci-dessus sont réparties d'une manière universelle et, selon toute apparence, sont nécessaires au fonctionnement de toutes les cellules. On comprend ainsi que la perte de pouvoir de synthèse, qui peut affecter aussi bien le cytoplasme d'une bactérie, d'un champignon, de cellules embryonnaires de plantes supérieures, que celui des tissus animaux et humains, conduit à la même perturbation fondamentale.

Ces constatations, qui sont du domaine de la physiologie générale, sont les éléments d'un problème des plus importants, dont la portée philosophique est in-

[1] E. Haag, C. R. Soc. Physique Hist. nat. Genève *57*, 136 (1940).

[1] K. Lohmann und Ph. Schuster, Naturwissenschaften *25*, 26 (1937).

[2] F. Lipmann, Nature *140*, 25 (1937).

[3] H. G. Wood and C. H. Werkman, Biochem. J. *34*, 7 (1940); J. Biol. Chem. *119*, 309 (1941); F. Leuthardt et B. Glasson, Helv. Physiol. Acta *1*, 221 (1943).

discutable. Ce problème qui a déjà été évoqué ailleurs[1], ne sera pas discuté ici plus en détail. Nous conclurons simplement en disant que la définition classique de la vitamine envisagée «comme substance indispensable à la cellule animale et fournie à celle-ci par la cellule végétale» n'a plus cours et doit être considérablement élargie. La vitamine ou facteur de croissance est une substance organique agissant à dose très faible, ne prenant pas part à l'édification massive du cytoplasme, mais représentant tout de même un constituant essentiel de ce dernier, et fonctionnant généralement comme coenzyme ou fragment de coenzyme. Lorsque la cellule, animale ou végétale, a perdu le pouvoir d'en faire la synthèse, nous parlons d'un *exofacteur*, qui doit être ajouté au milieu ou au régime. Lorsque la cellule sait en faire la synthèse, nous parlons d'un *endofacteur*. Endofacteurs et exofacteurs assument la même fonction dans le cytoplasme. Cette définition exclut les catalyseurs minéraux de même que les aliments organiques plastiques et énergétiques dont le pouvoir de synthèse à partir des éléments est également perdu par les cellules végétales hétérotrophes et par les cellules animales.

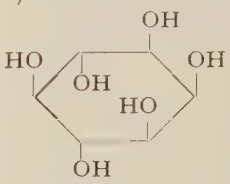
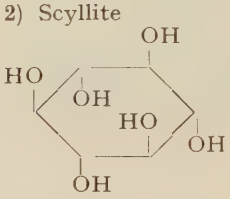
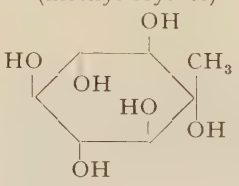
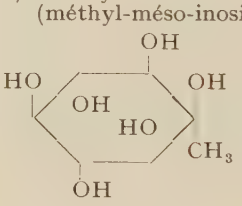
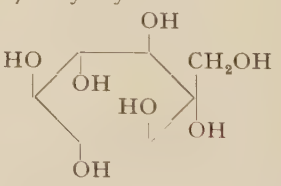
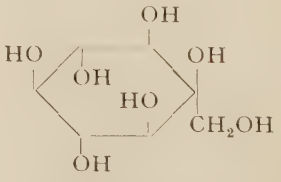
Cet exposé, qui a trait aux tests microbiologiques, ne traitera que des aspects pratiques et techniques du problème. Leur compréhension nécessite encore une courte discussion relative au mode d'action du facteur de croissance vitaminique et aux modalités des pertes de pouvoir de synthèse.

Mode d'action du facteur de croissance

Le facteur de croissance pour microorganismes agit quantitativement. Dans des conditions données et dans des limites propres à chaque organisme et dépendant également du milieu, l'action, mesurée par l'intensité du développement, est proportionnelle à la dose de facteur vitaminique présente. Au delà de la dose optimale, toute adjonction supplémentaire est sans action. Elle peut avoir un effet inhibiteur (voir fig. 1).

D'autre part, la spécificité d'action du facteur vitaminique est généralement très marquée. Des études très détaillées ont été faites à ce sujet avec l'aneurine, la lactoflavine, l'acide nicotinique, l'adermine, l'acide pantothénique et la biotine. Cette spécificité s'exprime par le fait qu'une seule substitution, en apparence peu importante, inactive la molécule et la rend impropre à exercer son effet. Nous ne citerons qu'un cas, celui de l'inositol, d'autant plus frappant qu'il ne s'agit pas d'un facteur essentiel, mais d'un facteur complémentaire. La spécificité d'action de cette substance a déjà été partiellement étudiée pour la levure par Woolley, Lash Miller, Kögl et van Hasselt. Nous avons trouvé que le mésoinositol est un facteur complémentaire, non nécessaire pour une souche de *Rhizopus suinus*, dont il augmente temporairement la production de matière vivante sèche. Le tableau suivant montre la nature de la spécificité[1].

Tableau 1

Substance	Dose	Détermination après	Augmentation du poids sec
1) Méso-inosite 	200 γ	4 jours	+*67,21*%
2) Scyllite 	100 γ 1000 γ	3 jours 3 jours	+9% −7,1%
3) Mytilite (méthyl-scyllite) 	300 γ	4 jours	+7,87%
4) Iso-mytilite (méthyl-méso-inosite) 	300 γ	4 jours	+*10,16*%
5) Oxy-mytilite 	100 γ	4 jours	−1,72%
6) Oxy-iso-mytilite 	100 γ	4 jours	+1,32%

[1] A. Lwoff, 1er Congrès des microbiologistes de langue française, Paris, pp. 58—95 (1938); W. H. Schopfer, Erg. Biol. *16*, 1—172 (1939); W. H. Schopfer, Mitt. Nat. Ges. Bern, pp. 73—103 (1942); P. Karrer, W. H. Schopfer, Schweiz. Z. Pathol. Bakt. *7*, 303 (1944).

[1] W. H. Schopfer, Helv. chim. Acta *27*, 468 (1944).

Les formules de constitution sont dues à Th. Posernak.

On voit que seul le mésoinositol exerce une action emporaire marquée, liée très probablement à la préence de 3 OH voisins en cis. Seule l'isomytilite, possédant cette caractéristique, mais ayant en plus un roupe CH_3, manifeste une très faible activité.

Pour toutes les vitamines étudiées la spécificité 'action est aussi stricte. Elle est sans aucun doute en apport avec la fonction de coenzyme de ces substances.

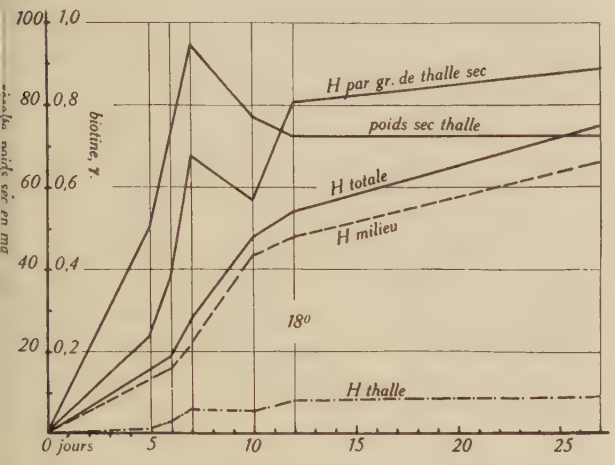


Fig. 3. Synthèse de la biotine (vitamine H) par *Phycomyces* en présence d'aneurine. Remarquer la diffusion progressive dans le milieu. (D'après Schopfer, Z. f. Vitaminforschung 1943.)

Modalités des pertes de pouvoir de synthèse

Les microorganismes qui ont perdu le pouvoir de synthèse pour une ou plusieurs vitamines sont une minorité. Nous les appelons auxo-hétérotrophes, par opposition aux auxo-autotrophes. L'auxo-hétérotrophie est indépendante de l'hétérotrophie en général. *Phycomyces* est hétérotrophe en général (saprophyte): il est auxo-hétérotrophe pour l'aneurine qu'il requiert, mais fortement auxo-autotrophe pour la biotine (vitamine H) qu'il fabrique en grande quantité[1] et accumule dans son milieu (voir fig. 3). La biosynthèse de la biotine a été étudiée chez ce champignon à l'aide d'un test microbiologique (levure). *Eremothecium Ashbyii*, parasite du cotonnier, est également hétérotrophe. Il est auxo-hétérotrophe pour la biotine, l'aneurine et le mésoinositol qu'il requiert, mais auxo-autotrophe pour la lactoflavine qu'il fabrique en quantité si élevée qu'il faut presque la considérer comme un produit d'excrétion.

Les pertes de pouvoir de synthèse sont polytopiques. Nous voulons dire par là qu'elles affectent les organismes indépendamment de leur position systématique. Des organismes très voisins peuvent manifester des besoins très différents. *Phycomyces* requiert l'aneurine tandis que *Mucor mucedo* la synthétise (Schopfer). *Strigomonas fasciculata* requiert l'hématine alors que *S. oncopelti* la synthétise (Lwoff)[1]. Le cas le plus frappant est représenté par un organisme levuriforme, *Candida Guillermondii* qui ne peut pas assimiler les nitrates et requiert la biotine, tandis que la variété *nitratophila* assimile les nitrates et synthétise la biotine[2]. Malgré cette polytopie générale, ce sont avant tout les organismes hétérotrophes en général, saprophytes et parasites qui sont plus ou moins auxo-hétérotrophes.

Les pertes de pouvoir de synthèse peuvent être fractionnées. Elles n'atteignent pas forcément la molécule complète de la vitamine en question. Une levure rouge, *Rhodotorula rubra*, requiert la pyrimidine de l'aneurine et synthétise le thiazol (Schopfer)[3] tandis que *Mucor Ramannianus* exige le thiazol et synthétise la pyrimidine (Müller et Schopfer)[4].

L'acide pantothénique est formé par la condensation de la β-alanine et de l'acide α, γ-dioxy-β-β-diméthylbutyrique. *Corynebacterium diphtheriae* exige la β-alanine[5] tandis qu'*Acetobacter suboxydans* requiert l'autre constituant (Underkofer, Bantz et Peterson)[6]. La nicotinamide est facteur de croissance pour *Staphylococcus aureus* (Knight)[7]. Elle participe très probablement à la constitution de la molécule de cozymase (diphosphopyridino-nucléotide) qui est réclamée à titre de molécule complète par *Hemophilus parainfluenzae*. Elle représente pour ce microorganisme l'ancien facteur V. comme A. et M. Lwoff l'ont démontré en 1936[8]. Ce principe est certainement susceptible d'une application générale. Il nous permet de comprendre une étape des biosynthèses de ces vitamines.

Les pertes de pouvoir de synthèse sont en relation avec la composition du milieu nutritif. Une modification qualitative de la source azotée p. ex. peut modifier le degré de l'auxo-hétérotrophie. *Trichophyton album*, cultivé en présence d'asparagine, se passe de biotine, qu'il synthétise réellement[9]. En présence de citrate d'ammonium, la biotine est requise comme facteur complémentaire et est nécessaire pour un développement optimal. Ce principe est valable avant tout pour les cas d'auxo-hétérotrophie partielle que l'on peut ainsi faire varier dans de larges limites.

[1] F. Kögl und N. Fries, Z. Physiol. Chem. *249*, 93 (1944); V. H. Schopfer, C. R. Acad. Sci. Paris *199*, 1656 (1934); Z. f. Vitaminforschung *14*, 42 (1943).

[1] A. Lwoff, Zbl. Bakter. I Orig. *130*, 498 (1933/34).

[2] W. H. Schopfer, C. R. Soc. Physique Hist. nat. Genève *61*, 147 (1944).

[3] W. H. Schopfer, C. R. Acad. Sci. Paris *205*, 445 (1937).

[4] W. Müller et W. H. Schopfer, C. R. Acad. Sci. Paris *205*, 687 (1937).

[5] H. J. Müller and S. Cohen, J. Bacter. *34*, 381 (1937).

[6] L. A. Underkofer, A. C. Bantz and W. H. Peterson, J. Bacter. *45*, 183 (1943).

[7] B. C. J. G. Knight, Biochem. J. *31*, 731 (1937).

[8] A. et M. Lwoff, C. R. Acad. Sci. Paris *203*, 520 (1936).

[9] W. H. Schopfer et S. Blumer, Ber. Schweiz. bot. Ges. *53*, 409 (1943).

Les pertes de pouvoir de synthèse peuvent être multiples. Les organismes ne réclamant qu'une vitamine comme facteur de croissance sont la minorité. Une constellation plus ou moins complexe est exigée, selon le degré de l'auxo-hétérotrophie. La levure (*Saccharomyces cerevisiae*) requiert pour un développement optimal: l'aneurine, le mésoinositol, la β-alanine, l'acide pantothénique, l'adermine et la biotine. La constellation de *Streptobacterium plantarum*, étudiée par Möller, est plus complexe encore[1].

Les substances suivantes sont actuellement reconnues comme facteurs de croissance vitaminiques pour les microorganismes: la *pyrimidine* et le *thiazol* de l'*aneurine*; l'*aneurine;* le *mésoinositol;* la *β-alanine;* l'*acide α,γ-dioxy-β,β-diméthylbutyrique;* l'*acide pantothénique;* la *lactoflavine;* l'*acide nicotinique* et la *nicotinamide;* l'adénine; la *cozymase;* l'uracile; l'hypoxanthine; l'*adermine* (vitamine B_6); la *biotine* (vitamine H); l'acide pimélique; l'*acide p-aminobenzoïque;* l'acide ascorbique; le cholestérol; l'hémine.

Pour l'instant, seules les vitamines hydrosolubles, avant tout celles du groupe B, peuvent être déterminées à l'aide d'un test microbiologique. Nous avons indiqué en italique, dans la liste ci-dessus, les vitamines qui ont donné lieu à l'établissement d'un test utilisable. Pour les vitamines liposolubles, il n'existe pas encore de test praticable.

Sur la base de ces faits expérimentaux et de ces données théoriques, nous pouvons comprendre comment les tests microbiologiques se sont développés au cours de ces dix dernières années et les évaluer critiquement.

Le test microbiologique du point de vue pratique

Le principe est des plus simples. Soit un organisme incultivable sur un milieu synthétique dont tous les constituants sont aussi purs, chimiquement, que possible. Il a été établi que cet organisme ne requiert pour son développement qu'une vitamine déterminée. Nous connaissons la dose minimale nécessaire pour déterminer le départ du développement, ainsi que la dose optimale, à partir de laquelle toute adjonction de vitamine est sans effet. L'action de la vitamine est bien quantitative. En graduant les doses, du minimum à l'optimum, nous obtenons, après une durée déterminée, des productions de matière vivante proportionnelles à la dose de vitamine présente. Les poids s'ordonnent selon une courbe caractéristique.

Soit une substance naturelle, lait, extrait végétal ou animal dont on veut déterminer le taux en vitamine. L'expérience a montré que l'adjonction d'une petite quantité de substance au milieu synthétique permet la croissance et la multiplication cellulaire: c'est donc que la vitamine en question s'y trouve. A l'aide de doses croissantes de la substance à titrer, nous établissons une nouvelle courbe. Les deux courbes indiquent la croissance en fonction de la concentration de la vitamine. En comparant la courbe standard, obtenue sur milieu synthétique + doses croissantes de vitamine avec celle fournie par le milieu + substance à titrer, il sera possible de se faire une idée sur le taux en vitamine de cette dernière. Lorsque les conditions requises sont réalisées, un calcul précis de ce taux est possible.

Nous nous proposons d'étudier rapidement les principaux tests microbiologiques en usage aujourd'hui. L'étude du test *Phycomyces* pour l'aneurine nous introduira dans la pratique de la méthode.

Le test Phycomyces pour la détermination de l'aneurine (vitamine B_1)

Phycomyces blakesleeanus est une Mucorinée (Phycomycète) produisant dans un milieu liquide un thalle submergé, sur lequel se développent des longs sporangiophores aériens munis de leurs sporanges. Les cultures se font en principe sur 25 ccm de milieu synthétique à la température de 22° C. Après 7—10 jours, le développement maximum est atteint.

Soit un milieu synthétique constitué par 30 g. de glucose, 1 g. d'asparagine, 0,5 g de $MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$, 1,5 g de KH_2PO_4 par litre d'eau distillée[1]. Les constituants, particulièrement les substances organiques, doivent être aussi purs que possible. Le milieu est réparti dans des Erlenmeyers de 150 ccm en verre d'Iéna contenant chacun 25 ccm de liquide. La stérilisation se fait à 115° C. pendant 20 minutes. L'expérience est divisée en 6 séries. Chacune de celles-ci contient des volumes croissants de solutions d'aneurine à taux différents: 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 γ par ccm. Sur l'abscisse de la figure 4 sont portés les volumes de 0,1 à 4 ccm. ainsi que les poids d'aneurine correspondant à la solution à 0,4 γ/ccm. L'aneurine est stérilisée avec le milieu. Après refroidissement, chaque flacon reçoit 0,1 ccm d'une suspension lavée de spores fournies par une culture sur milieu naturel. Après une semaine, les thalles sont extraits, séchés à 100° C. et pesés à la balance analytique. Les poids obtenus sont portés sur papier millimétré. Nous obtenons le faisceau de courbes indiqué par la figure 4. Considérons sur cette dernière les courbes livrées par les solutions à 0,05 et 0,1 γ/ccm (*a* et *b*). Le rapport des dilutions des solutions d'aneurine est de 2. Or, nous constatons sur le graphique qu'entre les volumes des deux solutions nécessaires pour obtenir les mêmes poids de thalle, le rapport est également de 2. Avec 1 ccm de la solution à 0,1 γ/ccm, nous obtenons le même poids qu'avec 2 ccm de la solution à 0,05 γ/ccm.

[1] E. F. Möller, Z. Physiol. Chem. *254*, 285 (1938); Angew. Chemie *53*, 204 (1940).

[1] W. H. Schopfer, Z. f. Vitaminforschung *4*, 67 (1935).

Considérons la courbe *a* (0,05 γ/ccm) comme étant fournie par des volumes croissants d'une substance à titrer. Des poids de thalle identiques étant obtenus avec:

sol. B_1 0,1 γ/ccm:	0,1	0,5	1 ccm
sol. à titrer:	0,2	1,0	2 ccm

Il est clair que la solution de titre inconnu sera 2 fois moins concentrée que la solution d'aneurine à 0,1 γ/ccm: son taux sera de 0,05 γ/ccm. Il est naturellement rare que la concordance soit si exacte. Grâce au papier millimétré, partant de la courbe standard, ici celle correspondant à 0,1 γ/ccm, il sera facile de déterminer graphiquement, avec une précision de 0,001 ccm,

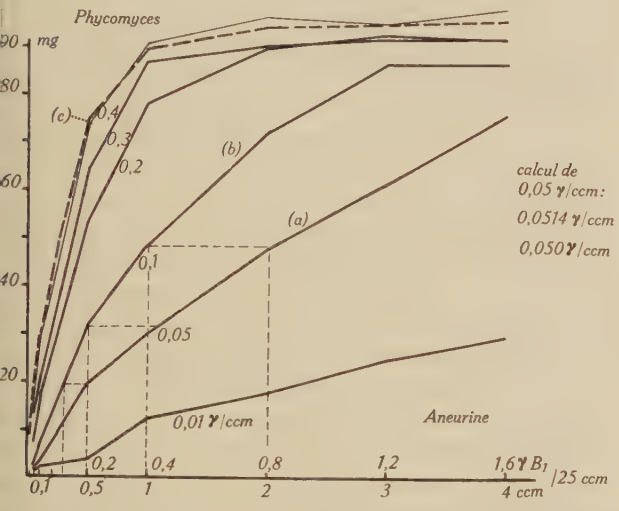


Fig. 4. Développement de *Phycomyces* en présence de volumes croissants de solutions à taux variables en aneurine. En pointillé, courbe moyenne. Le taux de la solution donnant la courbe *a*, calculé d'après *b*, est de 0,05 γ/ccm, d'après *c* de 0,0514 γ/ccm.

les volumes de solution à titrer livrant les mêmes poids que les volumes connus de la solution standard. Il faut insister sur le fait que pour chaque expérience les courbes standards sont quelque peu différentes. La reproductibilité n'est pas absolue, quantitativement. Il est impossible de construire une fois pour toutes une courbe de référence valable pour une série d'expériences, mais chaque fois une nouvelle série standard doit être effectuée.

Les courbes de la figure 4 sont obtenues avec un nombre restreint de points. Il est possible également de porter sur une seule courbe tous les points fournis par les 6 séries. Cette courbe (*c*) sera plus régulière et permettra également un calcul précis, à condition de n'être pas trop éloignée de la courbe fournie par la solution à titrer.

La méthode a été utilisable dès le moment où, avec A. Jung[1], des comparaisons ont été faites avec les résultats fournis par le test animal (rat). Le tableau suivant indique quelques résultats.

Tableau 2

Produit	Unités internationales par g. Rat	Phycomyces
1. Concentré de B_1 Roche 2909/4	625	500
2. 3163/4	2 050	2 000
3. 3163/6	10 000	11 400
4. 3163/8	30 000	27 000
5. Extrait de levure Wander N.C. 2	32	35–40
6. A.C. 2	7	4
7. N.C. 4	1,6	1–1,5
8. A.C. 4	5–7	10–12
9. Extrait de levure autoclavé et séché	0	10
10. Extrait de germes de blé concentré	5,3–6	6,8

Les concordances, exprimées ici en unités internationales, sont relativement satisfaisantes. Pour les produits 6 et 8 elles ne le sont pas. Avec le produit 12, actif sur *Phycomyces*, l'animal ne réagit pas. Il s'agit là d'un cas exceptionnel, expliqué de la manière suivante: nous admettons que sous l'action de l'autoclavage prolongé la vitamine B_1, présente dans l'extrait de levure, a été scindée en ses constituants, actifs sur le champignon, mais pas sur l'animal. Depuis 1936, la méthode a été fortement améliorée et les concordances sont aujourd'hui plus satisfaisantes.

L'examen de la figure 4 se rapportant à des cultures faites avec 25 ccm de milieu contenant 1 g $^0/_{00}$ d'asparagine, atteste qu'une dose de 0,01 γ d'aneurine peut encore être décelée ($1:2{,}5\cdot10^9$). En augmentant la dose d'asparagine du milieu à 2 et 4 g $^0/_{00}$, la sensibilité sera fortement augmentée (voir page 192). D'autre part, la méthode, qui a l'avantage de réclamer très peu de substance pour l'analyse, peut être raffinée et transformée en microméthode, si l'on emploie 2,5 ou même 1 ccm de milieu (Schopfer et Jung[1]). La limite inférieure peut être reportée à 0,001 γ.

Les chiffres fournis par le test indiquent-ils uniquement l'aneurine? Le microorganisme ne réagit-il qu'à la présence de la vitamine B_1 seule? Il faut envisager les problèmes suivants pour pouvoir répondre à cette question: 1° quelle est la spécificité d'action de l'aneurine sur *Phycomyces* et sur l'animal test, 2° existe-t-il des analogues ou homologues de l'aneurine agissant sur le champignon, 3° existe-t-il d'autres facteurs vitaminiques ajoutant leur effet à celui de la vitamine B_1, 4° quelle est l'action des aliments plastiques et

[1] W. H. Schopfer et A. Jung, 5e Congrès intern. techn. et chim. des industries agricoles, Schéveningue p. 22, (1937).

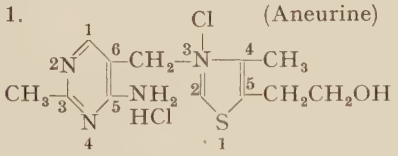
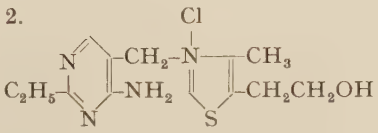
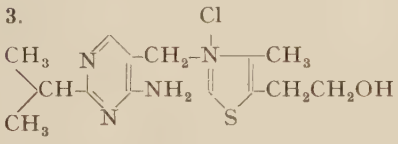
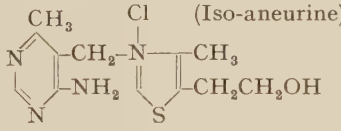
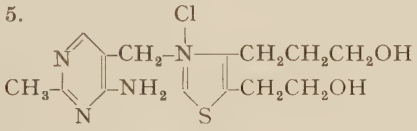
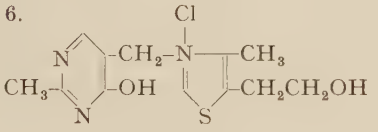
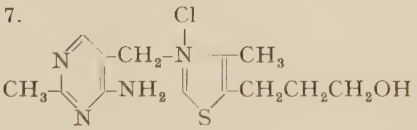
[1] W. H. Schopfer et A. Jung, Z. f. Vitaminforschung **7**, 143 (1938).

énergétiques, azote surtout, contenus dans la substance à titrer, 5° quelle est l'action des catalyseurs minéraux certainement présents dans cette dernière?

Spécificité d'action de l'aneurine

Le tableau indique les résultats obtenus avec les mêmes produits de substitution de l'aneurine, agissant sur *Phycomyces* (Schopfer[1]) et sur le pigeon (Schultz[2]).

Tableau 3

Produit	Action sur Phycomyces	Action sur Pigeon
1.  (Aneurine)	1	1
2. 	1,18	1,19
3. 	0	0,31
4.  (Iso-aneurine)	0,001	0,0002
5. 	0,0036	0,0028
6. 	0	0
7. 	0	0

On voit que pour les deux tests une substitution en 5 de la pyrimidine ou en 5 du thiazol inactive complètement la molécule. Avec satisfaction nous constatons que l'éthylaneurine (N° 2) dont nous avions montré en 1938[1] qu'elle était plus active sur *Phycomyces* que l'aneurine ordinaire a le même effet sur le pigeon (Schultz). Dans ses grandes lignes, la spécificité d'action est identique avec les deux tests, ce qui est un argument de plus en faveur du test microbiologique. Les doses de produits de substitution inactives sur *Phycomyces* sont celles qui correspondent à la dose optimale de l'aneurine normale. En élevant fortement la dose des homologues faiblement actifs, on peut conférer à ceux-ci une certaine action, surtout, si des catalyseurs métalliques sont présents. Mais il est très improbable que de tels homologues et analogues existent à taux élevés dans la nature. C'est donc bien l'aneurine seule qui agira. La forme active est représentée par l'éther phosphorique de l'aneurine fonctionnant comme cocarboxylase: elle agit sur le test *Phycomyces* au même titre que l'aneurine. D'autre part l'aneurine présente dans les produits naturels ne se trouve qu'en petite partie sous forme libre. Il se manifeste entre l'aneurine et le thalle de *Phycomyces* une extrême affinité permettant au microorganisme de retirer la vitamine d'un adsorbat[2]. Le champignon indique la valeur en aneurine totale (aneurine, acétylaneurine, disulfide d'aneurine). Il réagit à la présence de l'aneurine libre, sous forme d'éther phosphorique et sous forme adsorbée. Le résultat fourni par le test correspondra donc à la valeur vitaminique totale — ou presque — du produit analysé, ce qui lui confère une valeur indiscutable. Cet examen nous permet de répondre à la seconde question: il n'existe pas, dans l'état actuel des recherches, d'analogues ou d'homologues susceptibles de fausser les résultats indiqués par le test *Phycomyces*.

Autres facteurs vitaminiques actifs sur *Phycomyces*

Aucune des vitamines connues n'est exigée par le champignon ou n'ajoute son effet à celui de l'aneurine. Dès le début des recherches dans ce domaine, nous avons remarqué qu'un produit riche en aneurine autoclavé en milieu alcalin de telle sorte qu'il en résulte une destruction de la molécule de vitamine B_1 manifestait encore une activité résiduelle. Nous avons admis un facteur MP., groupant des substances favorables, mais non essentielles, thermostables, adsorbables par le noir animal et plus ou moins alcalistables.

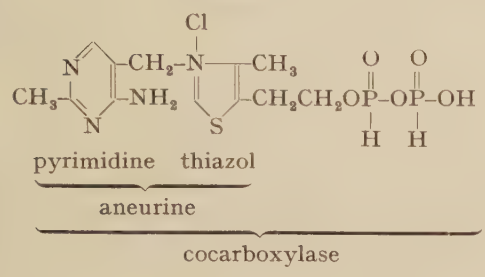
Le champignon *Phytophthora cinnamomi* exige la molécule complète d'aneurine[3]. *Phycomyces* se contente des deux fractions de cette molécule, pyrimidine (2-méthyl-4-amino-5-aminométhyl-pyrimidine) et thia-

[1] W. H. Schopfer, C. R. Soc. Physique Hist. nat. Genève *58*, 58 (1941).
[2] F. Schultz, Z. Physiol. Chem. *265*, 113 (1940); *272*, 29 (1941).

[1] W. H. Schopfer, C. R. 1er Congrès des microbiologistes de langue française, Paris, p. 28 (1938).
[2] W. H. Schopfer, C. R. Soc. Physique Hist. nat. Genève *53*, 1 (1936).
[3] W. J. Robbins, Bull. Torrey Bot. Club *65*, 267 (1938).

ol (4-méthyl-5-β-hydroxyéthyl-thiazol). Des doses quimoléculaires des deux constituants remplacent la uantité correspondante d'aneurine (Schopfer et ung[1], Sinclair[2], Robbins et Kavanagh[3], Bonner t Erikson[4]).

Tableau 4



Pyrimidine et thiazol sont beaucoup plus thermostables que l'aneurine. Il se pourrait donc qu'un mélange de P+T constitue, en partie, le facteur MP., si ces produits existent, préformés, dans la nature.

Des recherches effectuées avec Müller[5] et Hurni[6], relatives à l'action de l'autoclavage sur la stabilité de l'aneurine ont mis en évidence des faits singuliers, non encore complètement expliqués. Un autoclavage à 130°C., en milieu alcalin, détruit rapidement la vitamine B_1. Cette destruction est retardée par la présence de substances ballasts, amidon, glucose. Une solution d'aneurine pure, chauffée à 130° C. dans des récipients en verre d'Iéna, perd toute son activité après 30 minutes, le pH passant de 6 à 9 (probablement par suite d'une libération d'ions alcalins par le verre). Ces phénomènes ne s'observent pas, si le chauffage se fait en flacons de quartz. Après 30 minutes d'autoclavage dans ces conditions, le test chimique permet de déceler encore 75% de l'aneurine initiale et le test *Phycomyces* 100%. Il est donc probable que 25% de l'aneurine ont été scindés en pyrimidine et thiazol, actifs sur le champignon. Il faut un chauffage très prolongé, en récipients de quartz, pour détruire complètement la vitamine. On voit donc qu'il faut interpréter prudemment les expériences de désintégration thermique. Nous comprenons maintenant pourquoi un autoclavage prolongé et suffisant, mais non excessif, inactive la substance pour l'animal qui exige la molécule complète de vitamine B_1, alors que l'action persiste sur le champignon. Mais, même si l'autoclavage a produit une transformation de l'aneurine en pyrimidine et thiazol, une détermination à l'aide du test *Phycomyces* sera tout de même possible, puisque le microorganisme réagit à la présence des trois substances. Une détermination serait impossible et les taux fournis sans signification pour l'alimentation humaine, si la solution du produit contenait, *préformées*, des doses suffisantes de pyrimidine et de thiazol, ce qui n'est pas prouvé.

Robbins et Kavanagh (1942)[1] ont montré que l'hypoxanthine fonctionnait comme facteur de croissance pour *Phycomyces*. Ces résultats ont été confirmés par H. Hurni[2] qui montre qu'effectivement cette substance détermine une accélération de la germination des spores et produit par là une accélération temporaire du développement. Dans ce cas, l'hypoxanthine doit être considérée comme un facteur complémentaire temporaire, actif et utile mais non indispensable. L'accélération est finalement compensée et, après 5 jours, on ne relève plus de différence entre les cultures avec hypoxanthine et les contrôles. Les résultats finaux du test ne peuvent être modifiés par cette substance (voir fig. 5).

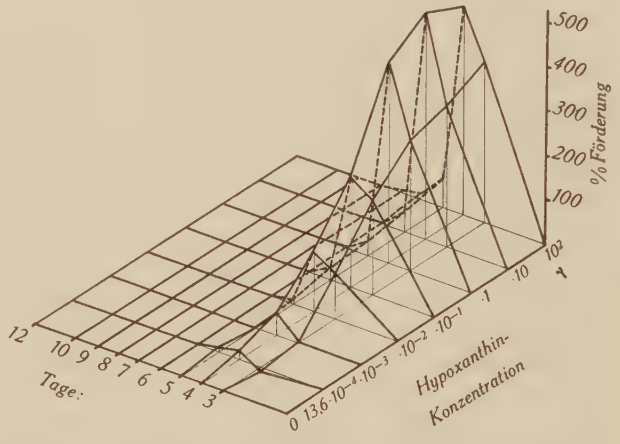


Fig. 5. Action de l'hypoxanthine sur *Phycomyces* en fonction de la concentration et du temps. L'action est indiquée en augmentation en % par rapport aux contrôles. (D'après Hurni, Z. f. Vitaminforschung 1945.)

Toutes les autres vitamines pures utilisées: mésoinositol, β-alanine, acide pantothénique, lactoflavine, acide nicotinique et nicotinamide, adénine, cozymase (préparation impure!), adermine[3], biotine, acide pimélique, acide p-aminobenzoïque sont sans action. Bang[4] a indiqué un effet de la biotine, reposant certainement sur la présence de l'aneurine comme impureté. Des échantillons purs de biotine synthétique d,l-β-biotine) sont sans action[5]. Dans l'état

[1] W. H. Schopfer et A. Jung, C. R. Acad. Sci. Paris *204*, 1500 (1937).
[2] H. M. Sinclair, Nature (London) *140*, 360 (1937).
[3] W. J. Robbins et F. Kavanagh, Proc. Nat. Acad. Sci. *23*, 499 (1937).
[4] J. Bonner et J. Erikson, Amer. J. Bot. *25*, 685 (1938).
[5] W. H. Schopfer et W. Müller, C. R. Soc. Biol. Paris *128*, 372 (1938).
[6] W. H. Schopfer et H. Hurni, Actes Soc. helv. sci. nat., p. 123 (1942).

[1] W. J. Robbins and F. Kavanagh, Proc. Nat. Acad. Sci. *28*, 4 (1942).
[2] H. Hurni, Z. f. Vitaminforschung *16*, 69 (1945).
[3] A. Jung und W. H. Schopfer, Verh. Ver. schweiz. Physiol., Febr. (1942).
[4] H. O. Bang, B_1-Vitaminstudier ved hjaelp af Phycomycesmetoden, Kopenhagen (1944).
[5] W. H. Schopfer, Z. f. Vitaminforschung *14*, 42 (1943).

actuel de nos connaissances on peut dire que seule l'aneurine est facteur essentiel pour *Phycomyces*. Il n'est pas exclu que l'on découvre encore d'autres facteurs actifs sur ce microorganisme.

J. MEIKLEJOHN[1] montre qu'un «facteur adjuvant» est présent dans le centre du tubercule de la pomme de terre, entre avril et août. A la périphérie, il agit pendant toute l'année. Il n'exerce son effet qu'en présence d'*un excès d'aneurine*. L'effet adjuvant n'est pas dû à un excès d'azote! Ce phénomène étant connu, il ne peut empêcher l'utilisation du microorganisme comme test.

Pour être tout à fait prudent, nous dirons que le résultat livré par le test indique la totalité des facteurs agissant sur *Phycomyces*, étant entendu que dans la majorité des cas, c'est à l'aneurine qu'est dû complètement ou presque complètement l'effet observé.

Action de l'asparagine du milieu

L'asparagine est la source azotée du milieu. En 1935[2], nous constations les faits suivants, illustrés par les figures 6 et 7 déjà souvent reproduites. Une dose faible d'aneurine, 0,1 γ par exemple, pour 25 ccm de milieu exerce un effet différent selon la teneur en asparagine du milieu. En présence d'une dose faible de cette amide, 0,1 g$^0/_{00}$ p. ex., agissant comme facteur limitant, le développement maximum sera atteint avec 0,1 γ de vitamine et le poids obtenu sera faible. Avec 0,5 g$^0/_{00}$ d'asparagine et une durée de culture identique, le poids atteint avec 0,1 γ de vitamine sera plus élevé et cette dose ne représentera pas l'optimum qui se trouvera vers 0,2 γ. Avec 1,0 g$^0/_{00}$ d'asparagine, le poids obtenu avec 0,1 γ d'aneurine sera encore plus élevé et l'optimum se trouvera vers 0,5 γ/25 ccm. Tout se passe comme si un synergisme d'action se manifestait entre l'asparagine et l'aneurine. Pratiquement, ce phénomène conduit à la constatation suivante: deux extraits, l'un pauvre, l'autre riche en asparagine, mais contenant la même dose faible d'aneurine, fourniront des poids de culture très différents. (Nous parlons d'asparagine, mais il peut s'agir de toute autre substance azotée ayant la même action.) Ces expériences semblent restreindre les possibilités d'utilisation du test. En fait l'inconvénient n'est pas si grave. La majorité des substances analysées n'atteste pas des taux excessifs en azote. D'autre part l'interprétation du graphique se fait dans la partie ascendante des courbes, correspondant à des volumes faibles de solution ajoutée. La quantité d'azote supplémentaire introduite n'est donc pas telle qu'elle faussera les données du test. Il n'y aura danger que si la substance analysée est, p. ex., une peptone ou un extrait de viande riche en azote. Dans ce cas on sait que la méthode sera en défaut. Mais elle sera tout de même utilisable à l'aide du principe de compensation décrit plus loin.

Ces relations entre l'asparagine et l'aneurine ont été retrouvées par tous les biologistes qui se sont occupés

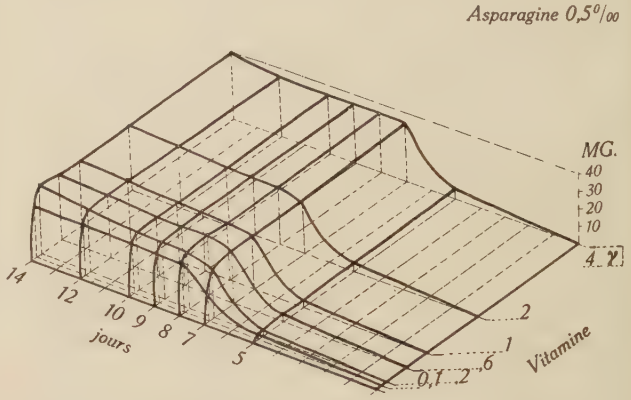


Fig. 6. Développement de *Phycomyces* en fonction du temps et de la concentration en aneurine, en présence de 0,5 g$^0/_{00}$ d'asparagine. (D'après SCHOPFER, Protoplasma 1937.)

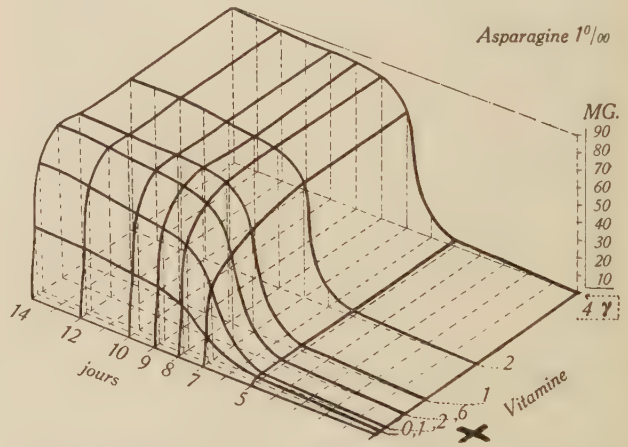


Fig. 7. Développement de *Phycomyces* en présence de 1 g $^0/_{00}$ d'asparagine.

du test *Phycomyces*. MEIKLEJOHN[1] donne des courbes identiques aux nôtres. Effectuant des analyses d'aneurine dans le sang, il fait une compensation approximative en utilisant pour ses milieux de base la dose de 4$^0/_{00}$ d'asparagine. Grâce à cette surcharge d'azote, l'effet de l'azote introduit avec la substance à analyser ne se marquera pas. SINCLAIR[2], dans une étude sur le taux en aneurine du sang, concluait à la présence dans le sang d'un «facteur adjuvant» contribuant à fournir des résultats trop élevés et nécessitant une correction. BANG[3], dans un important travail

[1] J. MEIKLEJOHN, Biochem. J. *37*, 348 (1943).

[2] W. H. SCHOPFER, Arch. f. Mikrobiol. *6*, 510 (1935); Protoplasma *28*, 381 (1937).

[1] A. P. MEIKLEJOHN, Biochem. J. *31*, 1441 (1937).

[2] H. M. SINCLAIR, Biochem. J. *33*, 2027 (1939).

[3] H. O. BANG, Vitaminstudier ved hjaelp af Phycomyces-metoden, Kopenhagen (1944).

r le même sujet, montre que ce facteur adjuvant est probablement pas autre chose qu'un excès d'azote troduit par le sang. Il utilise également des milieux base avec une forte dose d'asparagine, soit 4 g‰. es quelques modifications à la méthode se font toutes ns le cadre des faits que nous avons signalés s 1935.

Action des catalyseurs minéraux (Spurenelemente)

Le milieu de base est pauvre en substances minéles. Il est à prévoir que l'introduction dans le milieu e catalyseurs minéraux déterminera peut-être une évation du poids des récoltes. Hurni[1] vient de monrer que lorsque la source d'azote est représentée par u citrate d'ammonium, moins favorable que l'aspagine, l'adjonction du mélange salin de Berthelot étermine effectivement une augmentation durable u poids des récoltes de plus de + 220% par rapport ux contrôles. Mais, lorsque la source d'azote est eprésentée par de l'asparagine, l'augmentation ne épasse pas + 5% avec les conditions culturales presrites et des doses d'aneurine de 0,2 à 2 γ.

Le principe de la compensation

Kocher[2] a proposé un test indirect, dit de compenation, permettant d'éviter certaines causes d'erreur. Le principe en est le suivant: dès 1931, nous avons nontré qu'un traitement d'une solution contenant le l'aneurine par du noir animal a pour résultat une nactivation *complète* déterminée par l'adsorption de 'aneurine. Soit une solution d'un produit naturel omplexe, riche en azote et contenant de l'aneurine. Traitée au noir animal, elle est débarrassée de sa vitamine B_1, mais contient encore les substances pouant agir à côté de cette dernière. La solution traitée u noir animal sera ajoutée en volumes croissants aux lacons contenant le milieu de base + vitamine serant à l'établissement des courbes standards. Les conditions d'action de l'aneurine seront donc les mêmes lans les milieux standards + vitamine et dans les nilieux contenant la substance à analyser. Des recherches comparatives nous ont montré que dans certains cas (substance riche en azote) le test indirect tait notablement plus exact, dans certains cas inutile t dans d'autres défavorable.

Le principe de la compensation peut être utilisé our l'hypoxanthine également (Hurni), la substance tant jointe au milieu standard.

L'organisme étudié ne réclame qu'une vitamine omme facteur essentiel. Sa physiologie culturale semble des plus simples. Ce bref exposé montre que le problème est beaucoup plus complexe qu'on le croyait tout d'abord. De nombreuses recherches ont été nécessaires. Elles n'ont pas permis de résoudre toutes les questions qui se posent. On peut cependant dire que tous les faits mis en évidence n'ont pu que confirmer la valeur du champignon comme test microbiologique pour la détermination de l'aneurine. Il est heureux que ce microorganisme si favorable à tous les égards et si facile à cultiver ait permis l'établissement du premier test microbiologique pratique et utilisable. Nous reconnaissons à ce test les avantages suivants: sensibilité plus élevée que celle du test animal, possibilité de travailler avec une petite quantité de substance, forte spécificité, possibilité de déterminer le taux vitaminique B_1 total, courte durée des expériences. Les avantages d'ordre technique sont si évidents qu'il est inutile d'insister.

Recherches effectuées avec le test Phycomyces

Etude de la méthode en général. Faguet[1], travaillant avec des adsorbats sur terre à foulon, trouve que le test donne des résultats comparables à ceux fournis par le pigeon. La méthode est plus précise. Bonner et Erikson (1938)[2] revisent la spécificité du test en concluant à son utilisation possible. Thren[3] fait une étude critique de la méthode et confirme nos indications.

Déterminations dans les aliments et les produits naturels. Villela[4], l'un des premiers à appliquer la méthode, décèle l'aneurine dans les feuilles de maté. Marcq et Manil[5] font des déterminations comparées de la teneur en aneurine de levures sèches, extraites et non extraites avec le test *Phycomyces* et le test animal (poussin) et trouvent des concordances satisfaisantes. Kocher[6] fait une étude quantitative du taux en aneurine du miel et, à l'aide de la méthode indirecte, de compensation, mesure le taux en aneurine totale de quelques aliments. Nous-mêmes avons essayé la méthode avec de nombreux produits naturels, germe de blé p. ex. (Schopfer et Jung)[7].

Physiologie végétale. De nombreux problèmes ont été abordés qui n'auraient pas pu être étudiés sans le test microbiologique. Nous mettons en évidence la présence de l'aneurine dans les feuilles de 134 espèces

[1] H. Hurni, Z. f. Vitaminforschung *16*, 69 (1945).
[2] V. Kocher, Z. f. Vitaminforschung *15*, 83 (1944).

[1] M. Faguet, C.r. Soc. Biol. Paris *126*, 856 (1937).
[2] J. Bonner and J. Erikson, Amer. J. Bot. *25*, 685 (1938).
[3] R. Thren, Vitamine und Hormone *1*, 100 (1941).
[4] G. G. Villela, C.r. Soc. Biol. Paris *129*, 987 (1938); O Hospital (Rio de Janeiro) *13*, 43 (1938).
[5] J. Marcq et P. Manil, Bull. Inst. Agronom. Gembloux *8*, 172 (1939).
[6] V. Kocher, Beihefte z. Schweiz. Bienenztg. *1*, 157 (1942).
[7] W. H. Schopfer et A. Jung, C. R. Soc. Biol. Paris *122*, 249 (1936).

de plantes (1936)[1]. Bonner et Greene[2] constatent le taux très élevé en aneurine d'*Azotobacter* et trouvent la vitamine dans des engrais naturels. Ce sont surtout les problèmes relatifs au métabolisme et à la biosynthèse de l'aneurine chez les plantes qui ont bénéficié des avantages du test. Neipp (1943)[3] étudie l'action de l'aneurine sur la croissance de la valériane officinale et détermine à l'aide du test les taux en aneurine des racines de plantes traitées.

Bonner et Greene (1938)[2] ainsi que Rytz jr. (1939)[4] montrent que l'aneurine se forme surtout dans les tissus jeunes des plantes étudiées. Rytz jr.[4] et surtout Hurni (1944)[5], de même que Burkholder et McVeigh[6] font une étude détaillée de la biosynthèse de la vitamine B_1 au cours de tout le développement. Ce sont effectivement les parties physiologiquement jeunes de la plante (*Pisum*, Hybrides de Maïs, *Melandrium*) qui sont les plus riches en aneurine. Burkholder et McVeigh ainsi que H. Hurni montrent l'action des engrais sur la marche de la biosynthèse. Bonner (1942)[7] étudie le transport de l'aneurine et sa migration chez la tomate. Dans ce domaine les études n'en sont qu'à leur début.

Physiologie animale. Avec A. Jung[8] nous montrons que les organes de rats en avitaminose B_1 sont effectivement plus pauvres en aneurine que ceux de rats normaux. L'expérience montre que la méthode est utilisable pour la détermination de l'aneurine dans le sang et le lait (Schopfer)[9]. Pour le sang surtout, de nombreux travaux ont été effectués. Meiklejohn[10] est le premier à effectuer des déterminations et livre les premiers chiffres établis grâce au test microbiologique. Sinclair[11], Rowland et Wilkinson[12] l'utilisent également. Pour le liquide cérébro-spinal, Sinclair[13] estime cependant que la méthode n'est pas utilisable en clinique.

Morell (1938)[14], Guhr (1939)[15], Goodhart et Sinclair (1940)[16], Lehmann et Nielsen (1941)[17] Säker (1940)[1], Pannekoek-Westenburg (1940)[2], Odin et Lehmann (1941)[3] ont tous, dans des circonstances diverses, appliqué la méthode pour l'étude du sang. Il faut citer en terminant le travail magistral de H. O. Bang (1944)[4] qui fait une étude détaillée du sang de 50 individus normaux et de 640 patients divers. Il est impossible d'entrer ici dans le détail de ces travaux. Citons simplement quelques chiffres tirés d'un tableau de Bang et se rapportant au sang normal:

Tableau 5

Meiklejohn (1937) .	7—12,5 γ %	3 individus
Morell (1938) . . .	6,5—16,5 γ %	
Sinclair (1939) . . .	5,5—10,5 γ %	73 individus
Lehmann et Nielsen (1939)	9 γ % (moy.)	66 individus
Guhr (1939)	8—10 γ %	10 individus
Säker (1940)	6—16 γ %	
Goodhart et Sinclair (1940)	0—13 γ % a) 1,5—13 γ % b)	80 individus

a) Méthode par activation de la cocarboxylase
b) Test *Phycomyces*.

Mentionnons encore l'intéressante application de la méthode qu'ont faite v. Muralt et Zemp (1943)[5] et Wyss (1945)[6] en déterminant le taux en aneurine de nerfs excités ou non.

Nous avions montré la possibilité d'employer le test pour le lait. W. Ritter[7] fait une étude détaillée à ce sujet. Pour le lait complet il donne un taux de 48,5 γ %, pour le beurre de 5,0 à 6,2 γ % et pour un échantillon de fromage (Emmental) 35 γ %.

Ce choix de travaux indique que le test microbiologique constitue non seulement un instrument précieux pour la chimie alimentaire et la physiologie animale et humaine, mais qu'il permet au physiologiste des plantes d'aborder le problème fondamental du métabolisme et de la biosynthèse de l'aneurine.

Summary

The growth factors for microorganisms are nothing else than the vitamines known in animal physiology. Some microorganisms, like animals, have lost the possibility of synthetising these factors, which must be added to the culture medium. The action of the vitamine is quantitative and specific. These properties enable the auxo-heterotrophic microorganism, having lost the possibility of synthesis for a determined vitamine, to be used for a quantitative determination of this factor. The Phycomyces test for thiamine (vitamine B_1) and its different practical applications are discussed.

[1] W. H. Schopfer, Arch. f. Mikrobiol. *7*, 156 (1936).
[2] J. Bonner and J. Greene, Bot. Gaz. *100*, 226 (1938).
[3] L. Neipp, Vol. centenaire Soc. suisse Pharmacie, p. 510 (1943).
[4] W. Rytz jr, Thèse Berne, Bull. Soc. bot. suisse *49*, 339 (1939).
[5] H. Hurni, Thèse Berne, Z. f. Vitaminforschung *15*, 198 (1944).
[6] P. R. Burkholder and I. McVeigh, Amer. J. Bot. *27*, 853 (1940).
[7] J. Bonner, Amer. J. Bot. *29*, 136 (1942).
[8] W. H. Schopfer et A. Jung, Z. f. Vitaminforschung *7*, 143 (1938).
[9] W. H. Schopfer, Arch. f. Mikrobiol. *8*, 231 (1937).
[10] A. P. Meiklejohn, Biochem. J. *31*, 1441 (1937).
[11] H. M. Sinclair, Biochem. J. *32*, 2185 (1938); *33*, 2127 (1939).
[12] E. N. Rowland and J. F. Wilkinson, Brit. Med. J. *2*, 878 (1938).
[13] H. M. Sinclair, Biochem. J. *33*, 1816 (1939).
[14] T. Morell, Deutsche med. Wochenschr. *64*, 1722 (1938).
[15] G. Guhr, Klin. Wochenschr. *18*, 1028 (1939).
[16] R. Goodhart and H. M. Sinclair, J. Biol. Chem. *132*, 11 (1940).
[17] J. Lehmann und H. E. Nielsen, Acta med. Scandinav. supp. *123*, 374 (1941).

[1] G. Säker, Klin. Wochenschr. *19*, 99 (1940).
[2] S. J. E. Pannekoek-Westenburg and A. G. van Veen (Ref.), J. A. M. A. *115*, 1494 (1940) (in Bang 1944).
[3] M. Odin und J. Lehmann, Acta med. Scandinav., Supp., *123* 390 (1941).
[4] H. O. Bang, B_1-Vitaminstudier ved hjaelp af Phycomycesmetoden, Kopenhagen (1944).
[5] A. von Muralt und J. Zemp, Pflügers Arch. *246*, 746 (1943).
[6] A. und F. Wyss, Exper. *1*, 160 (1945).
[7] W. Ritter, Schweiz. Milchzeitung, Nr. 16 und 17 (1944).

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires Comunicati provvisori - Preliminary reports

Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. – The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Ein Unabhängigkeitssatz für irreduzible Integrale

Es ist durch J. Liouville bewiesen worden, daß Integrale verschiedener Funktionen, wie z. B.

$$w = \int \frac{dx}{\lg x}, \tag{1}$$

nicht durch elementare Funktionen darstellbar sind[1], daß also die üblichen Integrationskunstgriffe bei ihnen versagen *müssen*. Nennt man eine Funktion, die sich aus

$$\begin{matrix} \lg x,\ e^x,\ \sin x,\ \ldots,\ \operatorname{ctg} x, \\ \arcsin x,\ \ldots,\ \operatorname{arcctg} x,\ \text{algebr. Funkt.} \end{matrix} \tag{2}$$

durch endlich oftmaliges Ineinandersetzen und beliebige rationale Operationen bilden läßt, allgemein eine *elementare Funktion*, so kann man also sagen, daß (1) nicht elementar ist.

Es bleibt noch die Frage übrig, ob nicht ein Integral, wie (1) z. B., sich «implizite» durch Lösung einer Gleichung

$$F(w, x) = 0 \tag{3}$$

bestimmen läßt, wo F eine sogenannte *elementare Funktion von zwei Variablen* w, x ist, also durch endlich oftmalige Benutzung der elementaren Funktionen (2) gebildet werden kann. Diese Frage hat J. F. Ritt[2] verneint, indem er zeigte, daß, wenn ein Integral einer elementaren Funktion einer Gleichung vom Typus (3) genügt, dieses Integral selbst elementar ist.

Nicht elementare Integrale elementarer Funktionen wollen wir *irreduzible* Integrale nennen. Man wird nun fragen, in welchem Maße die Benutzung von *gegebenen* irreduziblen Integralen als neue Transzendente das Integrationsgeschäft erleichtert, ob also, wenn z. B.

$$\psi_\nu(x) = \int \varphi_\nu(x)\, dx \qquad (\nu = 1, \ldots, n) \tag{4}$$

irreduzible Integrale sind, man mit ihrer Hilfe und mit Hilfe beliebiger elementarer Funktionen weitere irreduzible Integrale darstellen kann.

Man kann nun beweisen, daß dies auf jeden Fall im folgenden Sinne unmöglich ist: Wenn ein irreduzibles Integral

$$\psi(x) = \int \varphi(x)\, dx$$

durch die Funktionen (4) und elementare Funktionen darstellbar ist, kann ψ *linear* aus (4) zusammengesetzt werden, so daß für geeignete numerische Konstanten α_ν die Relation

$$\psi(x) = \alpha_1 \psi_1 + \ldots + \alpha_n \psi_n = \int (\alpha_1 \varphi_1 + \ldots + \alpha_n \varphi_n)\, dx \tag{5}$$

gilt. – Dies folgt aus dem folgenden Satz, den wir als den *Unabhängigkeitssatz für irreduzible Integrale* bezeichnen:

Gilt für $n > 1$ *irreduzible Integrale* (4)

$$F(\psi_1, \ldots, \psi_n, x) = 0, \tag{6}$$

wo $F(w_1, \ldots, w_n, x)$ *eine elementare Funktion der* $n+1$ *Variablen* $w_1, \ldots, w_n, x$ *ist, so ist dann für geeignete numerische, nicht sämtlich verschwindende Konstanten* $\alpha_1, \ldots, \alpha_n$ *die Summe* (5) *elementar*[1].

Dabei wird vorausgesetzt, daß F für

$$w_1 = \psi_1(x), \ldots, w_n = \psi_n(x), x \tag{7}$$

in der Umgebung eines x-Wertes nicht nur selbst regulär ist, sondern auch, wie wir sagen, *regulär aufgebaut* ist – dies bedeutet, daß die zum Aufbau von F als Durchgangsstufen benutzten Funktionen gleichfalls an den Stellen (7) regulär sind. – Die obige Formulierung des Unabhängigkeitssatzes läßt sich noch in verschiedenen Richtungen erweitern.

A. Ostrowski

Mathematisches Seminar der Universität Basel, den 18. Juli 1945.

Summary

Let $\varphi_\nu(x)$ $(\nu = 1, \ldots, n)$ be n elementary functions, such that the integrals $\psi_\nu(x) = \int \varphi_\nu\, dx$ are not elementary. Then, if there exists a relation $F(\psi_1, \ldots, \psi_n, x) = 0$ with an elementary function $F(W_1, \ldots, W_n, x)$ of its $n+1$ variables, there exists also a *linear* relation $\sum_{\nu=1}^{n} \alpha_\nu \psi_\nu(x) = \psi(x)$ where α_ν are constants and $\psi(x)$ is an elementary function.

[1] Hierin ist insbesondere der oben erwähnte Rittsche Satz als Spezialfall enthalten.

[1] Liouville, J., J. f. d. r. u. a. Math. *13*, 93—118 (1835).
[2] Ritt, J. F., Trans. Am. Math. Soc. *25*, 211—222 (1923).

Über Lyco-marasmin, den Welkstoff aus *Fusarium lycopersici* Sacc.

Es wurde schon lange vermutet, daß bei den durch Pilzbefall verursachten pflanzlichen Welkekrankheiten von den Pilzen ausgeschiedene toxische Stoffwechselprodukte eine wichtige Rolle spielen. Vor kurzem ist es uns gelungen, aus Kulturen des Erregers der Tomatenwelke (*Fusarium lycopersici* Sacc.) erstmals eine chemisch einheitliche Substanz zu isolieren, die in vitro

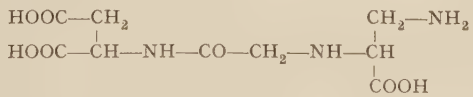
Abb. 1 Abb 2 Abb. 3

starke Welkwirkung besitzt[1,2]. Wir schlagen für diese von uns früher als Substanz A bezeichnete Verbindung nun den Namen *Lyco-marasmin* vor (von μαρασμος, Welken).

Die Welkwirkung des Lyco-marasmins beim Testversuch wird durch die Abbildungen 1–3 dokumentiert. Je 3 abgeschnittene Fiederblätter junger Tomatenpflanzen stehen in reinem Brunnenwasser (Abb. 1), in je 8 cm³ einer 0,02proz. Lösung (1:5000) von Lyco-marasmin (Abb. 2) und in der gleichen Lösung, der zur Aktivierung des Lyco-marasmins[3] noch etwas Ferrichlorid zugefügt wurde (Abb. 3). Die Konzentration an Ferri-ion beträgt in letzterem Falle 0,001 % (1:100 000). Die Aufnahmen zeigen den Zustand der Pflanzen nach 3tägigem Stehen im Gewächshaus.

Lyco-marasmin $(C_9H_{15}O_7N_3)_n$ geht beim Kochen in wässeriger Lösung unter Abspaltung von Ammoniak in ein inaktives Produkt der Bruttoformel $(C_9H_{12}O_7N_2)_m$ (Substanz I) über. Bei der sauren Hydrolyse dieser Verbindung ließen sich Glykokoll und Asparaginsäure isolieren. Nach der Bruttoformel (C_9) müßte als weiteres Spaltprodukt noch eine Verbindung der C_3-Reihe entstehen. Gewisse Anzeichen deuten in der Tat darauf hin, daß die noch fehlenden C-Atome bei der Hydrolyse in Form von Brenztraubensäure abgespalten werden.

Dem Lyco-marasmin dürfte auf Grund von Messungen der Diffusionsgeschwindigkeit die einfache Bruttoformel $C_9H_{15}O_7N_3$ zukommen. Es scheint sich demnach aus je einem Molekül Glykokoll, Asparaginsäure, Brenztraubensäure und Ammoniak zusammenzusetzen. Da die beiden Carboxyle der Asparaginsäure vermutlich in freier Form vorhanden sind, könnte folgende Formel in Betracht gezogen werden:



Versuche, diese Arbeitshypothese weiter zu prüfen, sind im Gange. Die polypeptidartige Natur[4] des Lyco-marasmins steht jedoch bereits fest.

Pl. A. Plattner und N. Clauson-Kaas

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, den 25. Juli 1945.

[1] N. Clauson-Kaas, Pl. A. Plattner und E. Gäumann, Ber. schweiz. Bot. Ges. *54*, 523 (1944).

[2] Pl. A. Plattner und N. Clauson-Kaas, Helv. Chim. Acta *28*, 188 (1945).

[3] l. c. Seite 526.

[4] Vgl. Anm. 1.

Summary

The effect of the wilt producing substance, lyco-marasmine, isolated from cultures of *Fus. lycopersici* Sacc., is shown in three pictures. On hydrolysis lyco-marasmine yields glycine, aspartic and (probably) pyruvic acid and ammonia. A hypothetical formula is given.

Pilzkulturen auf Löschpapier

Der Agar ist schwer erhältlich, die Maltose brutte u.a.m. kaum mehr zu bekommen. Das Interesse an Pilzkulturen ist im Zunehmen begriffen, nicht nur wegen der durch Pilze erzeugten Erkrankungen, sondern wegen der durch Pilze erzeugten Medikamente (Penicillin).

Abb. 1

Seit 1½ Jahren züchten wir die Pilze auf Löschpapierstreifen, die mit dem untern Ende in «gehopfte helle Bierwürze» der Brauerei Hürlimann eintauchen. Verwendet werden Löschpapierstreifen (Sihl Blotting) von 1 cm Breite und 10 cm Länge. Wie wir vorgehen zeigt die Abbildung 1. Vor dem Beimpfen werden die Röhrchen eine halbe Stunde im Dampftopf sterilisiert. Die Pilze wachsen auf den Löschpapierstreifen ausgezeichnet. Die

ulturen gleichen denjenigen auf Maltoseagar weitehend, einzelne Pilzarten ergeben etwas weniger charkteristische Kulturen (z. B. Achorion Schönleini).

Wasserlösliche Medikamente, die auf antimykotische Virkung geprüft werden sollen, setzt man der Bierwürze u. Bei der Untersuchung wasserunlöslicher aber azetonslicher Medikamente, wird folgendermaßen vorgegangen: Die Löschpapierstreifen werden mit den Lösungen er Medikamente in Azeton gleichmäßig betropft (14 ropfen für einen Streifen), und wenn das Azeton verunstet ist, in die Bierwürzelösung gestellt. Die Pilzulturen auf Löschpapier mit Bierwürze haben sich uns o gut bewährt, daß wir auf dieses Verfahren an dieser telle kurz hinweisen wollten.

W. Jadassohn und H. E. Fierz

Aus dem Biochemischen Laboratorium des chemisch-echnischen Institutes der ETH. Zürich, den 25. Juli 1945.

Summary

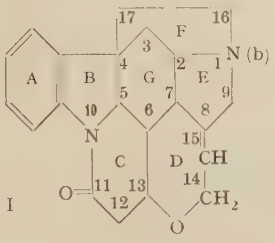
It is possible to obtain good growth of fungi on blottng-paper-strips, if the strips are staying in beer-wort ke the photo shows.

Die Konstitution des Strychnins

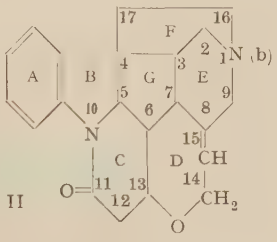
Zahlreiche Untersuchungen, besonders von H. Leuchs[1], V. H. Perkin jr.[2], R. Robinson[2], H. Wieland[3] und hren Mitarbeitern, führten zu der von Robinson aufestellten Formel I für Strychnin[4]. Während der größte Teil dieser Formel als gut begründet angesehen werden kann, ist die Lage der Kohlenstoffatome 2, 3, 7, 16 und 17 weniger sicher. Der von Robinson vorgeschlagenen Formulierung dieses Teiles der Molekel liegen unter anderem besonders folgende Tatsachen zugrunde. Da aus Derivaten des Strychnins durch Erhitzen mit Natronkalk das Carbazol erhalten worden war[5], wurde der Ring G als 6-Ring formuliert. Bei einem milderen alkalischen Abbau entstand Tryptamin (III)[6], was als eine Stütze für die angenommene Formulierung des Ringes F betrachtet werden kann. Für die Annahme, daß der Ring E ein Pyrrolidinring sei, sprechen nach Leuchs[7] besonders die Eigenschaften einer durch Abbau dieses Ringes erhaltenen Aminocarbonsäure, in welcher das Kohlenstoffatom 8 als Carboxylgruppe vorliegt. Diese Säure spaltet nicht unter Ringbildung Wasser ab.

Eigene Abbauversuche im Ringe E, über die wir in Helv. chim. Acta berichten werden, führen dagegen zum Schluß, daß der Ring E mehr als 5 Ringglieder besitzt.

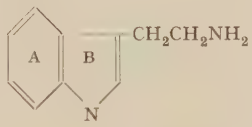
Wir schlagen deshalb für das Strychnin arbeitshypothetisch die Formel II vor.



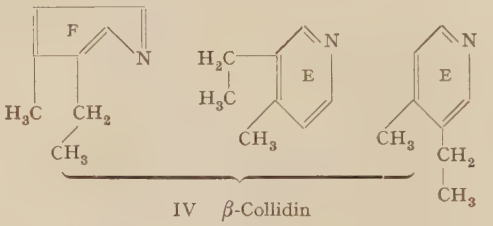
I



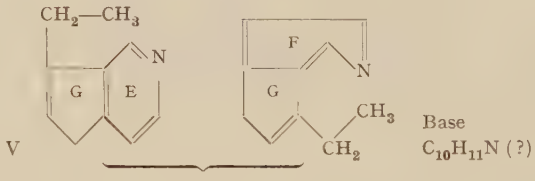
II



III Tryptamin



IV β-Collidin



V Base $C_{10}H_{11}N$ (?)

Die vorher erwähnte Bildung von Carbazol scheint uns kein zwingender Beweis dafür zu sein, daß der Ring G ein 6-Ring ist, da inzwischen mehrmals die Bildung von Chinolinderivaten durch Dehydrierungen von Verbindungen mit Norlupinangerüst beobachtet wurde[1]. Es ist in Analogie dazu durchaus möglich, daß das Carbazol aus den Ringen A, B und C entsteht und nicht aus den Ringen A, B und G, wie bisher immer angenommen wurde.

Das Modell, welches der Formel II entspricht, läßt sich praktisch spannungsfrei aufbauen. Auf Grund der Formel lassen sich fast alle durchsichtigen Reaktionen des Strychnins ebenso gut wie auf Grund der Formel I interpretieren. Vorläufig konnten wir keine einfache Interpretation für die Überführung von Methoxy-methyl-dihydro-neo-strychnin in das sogenannte Methoxy-methyl-dihydro-chano-strychnon[2] finden. Es sei jedoch daran erinnert, daß auch die Formel I die Bildung und die Eigenschaften der letztgenannten Verbindung nicht befriedigend erklärt[3].

Die neue Formel II erklärt dagegen im Gegensatz zu Formel I die beim alkalischen Abbau des Strychnins bei

[1] 122. Mitt.: Ber. deutsch. chem. Ges. *77*, 675 (1944).

[2] 41. Mitt.: Journ. chem. Soc. (London) 603 (1939).

[3] 30. Mitt.: Lieb. Ann. *556*, 157 (1944).

[4] Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen in T. A. Henry, Plant Alkaloids, 3d Ed. London, S. 504 (1939), oder von L. Small in H. Gilman, Organic Chemistry, New York, S. 1092 (1938).

[5] G. R. Clemo, W. H. Perkin jr., und R. Robinson, Journ. chem. Soc. (London) 1626 (1927).

[6] G. R. Clemo, Journ. chem. Soc. (London) 1695 (1936), sowie M. Kotake, K. Mori und T. Mitsukawa, Chem. Zentralblatt, I, 4238 (1937).

[7] Ber. deutsch. chem. Ges. *65*, 1232 (1932).

[1] E. Späth und F. Galinovsky, Ber. deutsch. chem. Ges. *65*, 1526 (1932), *69*, 761 (1936), *71*, 721 (1938); V. Prelog und K. Balenović, ibid. *74*, 1508 (1941).

[2] L. H. Briggs und R. Robinson, Journ. chem. Soc. (London) 590 (1934).

[3] T. M. Reynolds und R. Robinson, ibid. 592 (1934).

230° beobachtete Bildung von β-Collidin (IV)[1], welche eine sehr wichtige Stütze für die Annahme bildet, daß wenigstens einer der Ringe, in welchen sich das Stickstoffatom b befindet, ein β,γ-substituierter Piperidinring sei. Die unter verhältnismäßig milden Bedingungen verlaufende Reaktion ist auf Grund der Formel I kaum begreiflich. Als weiteres Produkt des alkalischen Abbaus von Strychnin wurde von G. R. Clemo[1] eine Base $C_{10}H_{11}N$ von unbekannter Konstitution isoliert, für welche unter anderen nach der neuen Formulierung die Struktur V in Betracht kommt. Wir bemühen uns durch synthetische Herstellung der Verbindung V diese Schlußfolgerung zu prüfen.

V. Prelog, S. Szpilfogel

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, den 30. Juli 1945.

Summary

Based on experimental evidence we propose for strychnine formula II instead of formula I.

[1] G. R. Clemo, Journ. chem. Soc. (London) 1695 (1936), 1518 (1937).

On the disintegration of the deuteron by electron impact

Peters and Richman[1] have given a theoretical treatment of the disintegration of the deuteron by electron impact, under the assumption that the magnetic moment operator of the deuteron is simply the sum of those of proton and neutron. This assumption, however, is known to become invalid on any theory of nuclear forces based on the intermediary of charged meson fields: there occurs on such theories a supplementary term in the magnetic moment operator, corresponding to a virtual exchange of electric charge between the nucleons[2]. This "exchange magnetic moment" has in particular been shown[3] to be responsible for the so-called Halban effect exhibited by the angular distribution of the nucleons ejected on photodisintegration of the deuteron. It is therefore of interest so to generalize Peters and Richman's discussion as to include the influence of the exchange magnetic moment.

For this purpose, on may observe that the argument of these authors quite generally leads to the following formulae for the total disintegration cross-sections due to the electric and magnetic field of the electron, respectively:

$$\begin{cases} \Phi_{\mathrm{el}} = \dfrac{\pi}{3}\left(\dfrac{e^2}{\hbar c}\right)^2 \displaystyle\int_{mc^2}^{E-|\varepsilon_0|} dE' |K_{\mathrm{el}}|^2 \left[\frac{E^2+E'^2}{p^2} - \log\frac{EE'+pp'-m^2c^4}{(E-E')\,mc^2} - 2\frac{p'}{p}\right] \\ \Phi_{\mathrm{magn}} = \dfrac{4\pi}{3}\dfrac{\mu_0^2}{\hbar c}\cdot\dfrac{e^2}{\hbar c}\displaystyle\int_{mc^2}^{E-|\varepsilon_0|} dE' |K_{\mathrm{magn}}|^2 \frac{p^2+p'^2}{p^2}\log\frac{EE'+pp'-m^2c^4}{(E-E')\,mc^2}. \end{cases} \quad (1)$$

In these formulae, (p, E), (p', E') represent the momentum (multiplied by c) and energy of the electron before and after the collision with the deuteron; μ_0 denotes the nuclear Bohr magneton, ε_0 the binding energy of the deuteron in its ground state, while the K's are essentially the matrix-elements of the electric and magnetic moment operators for the transition from the ground state of the two-nucleon system to a state of the continuum with energy $\varepsilon = E - E' - |\varepsilon_0|$. More precisely, the K's are given, in terms of the radial wave-functions R_0, $R_\varepsilon(^3P)$, $R_\varepsilon(^1S)$ of the ground state and the ^3P or ^1S continuum states (the latter normalized in the energy scale), by[1]

$$\begin{cases} K_{\mathrm{el}} = \displaystyle\int_0^\infty R_0\, R_\varepsilon(^3P)\, r\,dr \\ K_{\mathrm{magn}} = (\mu_P - \mu_N)\displaystyle\int_0^\infty R_0 R_\varepsilon(^1S)\,dr - \int_0^\infty R_0 R_\varepsilon(^1S)\,\mu_{\mathrm{exch}}(r)\,dr. \end{cases} \quad (2)$$

In the expression of K_{magn}, the first term is the usual one, depending on the sum of the magnetic moments $\mu_P, -\mu_N$ of proton and neutron (in units μ_0), while the second is the exchange contribution; the exact form of the operator $\mu_{\mathrm{exch}}(r)$ depends on the form of meson theory adopted[2].

For electrons of relatively low energy, we may expand the expressions (1) in powers of $W^{\frac{1}{2}}$, if $W \equiv E - mc^2 - |\varepsilon_0|$ denotes the energy of the impinging electron above the threshold. To this end, we put $E' = mc^2 + Wx$ and integrate over x from 0 to 1. Since $\varepsilon = W(1-x)$ is also small, we may write, quite generally, on account of the approximate representation of the continuum eigenfunctions R_ε by means of Bessel functions,

$$|K_{\mathrm{el}}|^2 \approx \varepsilon^{3/2} F_{\mathrm{el}}(\varepsilon), \qquad |K_{\mathrm{magn}}|^2 \approx \frac{\sqrt{\varepsilon}}{\varepsilon+\varepsilon_1} F_{\mathrm{magn}}(\varepsilon), \quad (3)$$

the F's being analytic functions of ε, and ε_1 denoting the energy of the virtual ^1S state of the deuteron. One readily finds in this way

$$\begin{cases} \Phi_{\mathrm{el}} \approx \dfrac{\pi\sqrt{2}}{6}\cdot\left(\dfrac{e^2}{\hbar c}\right)^2\cdot\dfrac{\pi}{8}F_{\mathrm{el}}(0)\cdot\dfrac{|\varepsilon_0|^2+2\,m^2c^4}{|\varepsilon_0|^{3/2}\sqrt{(|\varepsilon_0|+2\,mc^2)\,mc^2}}\cdot W^3 \\ \Phi_{\mathrm{magn}} \approx \dfrac{2\pi\sqrt{2}}{3}\cdot\dfrac{\mu_0^2}{\hbar c}\cdot\dfrac{e^2}{\hbar c}\cdot 2\pi F_{\mathrm{magn}}(0)\cdot\dfrac{\sqrt{|\varepsilon_0|+2\,mc^2}}{\sqrt{|\varepsilon_0|\cdot mc^2}}\cdot\varepsilon_1 \\ \qquad\qquad \times\left[1+\dfrac{W}{2\,\varepsilon_1}-\sqrt{1+\dfrac{W}{\varepsilon_1}}\right]. \end{cases} \quad (4)$$

These formulae differ from those of Peters and Richman only through the occurrence of the factors $F(0)$, which can be specified as soon as a definite choice is made of the nuclear interaction. Adopting the mixed theory of meson fields, for which explicit expressions of the K's have been calculated[1], and taking $\varepsilon_1 = 0{,}065$ MeV (which corresponds to the best empirical data on neutron scattering by protons), one finds for the coefficient of W^3 in Φ_{el}, when W is expressed in MeV:

$2{,}76.10^{-30}$ cm² if the meson mass is = 200 m
$2{,}25.10^{-30}$ cm² if the meson mass is = 300 m
($2{,}8.10^{-30}$ cm² according to Peters and Richman).

For the coefficient of the quantity between square brackets in Φ_{magn}, one gets

$0{,}109.10^{-30}$ cm² if the meson mass is = 200 m
$0{,}115.10^{-30}$ cm² if the meson mass is = 300 m;

[1] B. Peters and C. Richman, Phys. Rev. *59*, 804 (1941).
[2] C. Møller and L. Rosenfeld, Danske Vid. Selsk. Meddel. *20*, No. 12 (1943).
[3] A. Pais, ibid. *20*, No. 17 (1943).

[1] A. Pais, ibid. *20*, No. 17 (1943).
[2] C. Møller and L. Rosenfeld, Danske Vid. Selsk. Meddel. *20*, No. 12 (1943).

f one would neglect the exchange term, one would get

$0{,}158.10^{-30}$ cm² if the meson mass is = 200 m
$0{,}160.10^{-30}$ cm² if the meson mass is = 300 m,

which does not differ from the result of PETERS and RICHMAN's calculation, when the latter is reduced to the above value of ε_1.

J. K. LUBANSKI, L. ROSENFELD

Instituut voor theoretische Natuurkunde, Rijks-Universiteit, Utrecht, Holland, July 30, 1945.

Über die Verwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen zur Erzielung von lokalisierten biologischen Strahlenwirkungen

Vor einiger Zeit hatte Verfasser[1] voraussichtliche Anwendungsmöglichkeiten von künstlichen radioaktiven Substanzen zur Erzielung von *lokalisierten* Strahleneffekten erörtert. Klinische Bedürfnisse führten nun zum Versuch der *intraperitonealen* Anwendung eines mit dem *Cyclotron*[2] hergestellten radioaktiven Isotops. Zur Verfügung standen zunächst (es können noch andere Isotope geeignet sein) stärkere Präparate von *Radiozink* (Zn^{63}). Zn^{63} hat eine Halbwertszeit von 38,3 Minuten und wandelt sich unter intensiver *Positronenemission* (Maximalenergie 2,4 MeV) und *γ-Strahlenemission* (Energie 0,5 MeV) wieder in das Ausgangselement Kupfer (Cu^{63}) um. Die rasch durchzuführende chemische Abtrennung des Zn^{63} geschieht als Zinksulfid. Dieses in Körperflüssigkeiten praktisch unlösliche radioaktive Zinksulfid wurde in einer sterilen *Pektinlösung*[3], welcher die für Infusionszwecke erwünschten physikalisch-chemischen Eigenschaften gegeben wurden, gleichmäßig suspendiert. Das Prinzip dieses vom Verfasser angestrebten Präparationsverfahrens (Suspension des unlöslichen radioaktiven Substrates in einem Sol oder Gel großer fadenförmiger Moleküle), welches die wichtige Bedingung einer *maximal eingeschränkten Diffusion* des radioaktiven Isotops außerhalb des Anwendungsortes erfüllt, ist voraussichtlich auch für andere Verwendungsmöglichkeiten geeignet (z. B. Füllung von Hohlorganen, oberflächliche Applikationen, evtl. direkte Einführung in Tumorbezirke).

Tierversuche

Zunächst wurden Modellversuche an Mäusen und Kaninchen durchgeführt.

1. Ca. 15 g schweren Mäusen wurden 1,0 bis 1,5 Millicuries Zn^{63} in Pektinsol intraperitoneal injiziert. Nach ca. 2½ Stunden wurde die Hälfte der Tiere getötet und zur Anfertigung von *Autoradiographien* verwendet (Abb. 1). Die Filmschwärzung zeigt eine *gleichmäßige Verteilung* des radioaktiven Sols in der Bauchhöhle, aber *keine* Radioaktivität außerhalb derselben. Nach Sektion der Versuchstiere prüften wir die verschiedenen Organe mit Hilfe eines *Zählrohres* direkt auf ihre Radioaktivität. Im Bereiche des Gehirnes und der Thoraxorgane konnte *keine* Strahlung nachgewiesen werden. Die abgespülten Bauchorgane zeigten eine nur schwache Radioaktivität.

Biologische Strahlenwirkung am Gesamtorganismus und an den Bauchorganen: Bei der verwendeten starken Dosierung starben fast alle nicht zuvor getöteten Mäuse nach 2½ bis 4 Stunden. Es handelt sich mit Bestimmtheit um einen Strahlentod, zumal intraperitoneale Injektionen von Pektinsol, mit oder ohne inaktivem Zinksulfid, sehr gut vertragen wurden.

Abb. 1. *Autoradiographie* einer Maus, nach intraperitonealer Einspritzung von Radiozink in Pektinsol. Zusätzliche *Röntgenbelichtung*. Man beachte die gleichmäßige Verteilung der Radioaktivität in der ganzen Bauchhöhle. Keine Strahlung außerhalb derselben.

Bei einzelnen Tieren, welche die Injektionen des Radiozinkes länger überlebten, konnten im Bereiche der Milz und der Leber stark ausgeprägte *histologische* Veränderungen, welche auf der Strahleneinwirkung beruhen, festgestellt werden.

2. Ca. 2,5 kg schweren *Kaninchen* injizierten wir Präparate von 7 bis 12 Millicuries Zn^{63} in Pektinsol intraperitoneal. Die Injektionen wurden gut vertragen. 1 bis 2 Stunden nach der Injektion entnahmen wir Blut aus den Ohrvenen. Eine praktisch ins Gewicht fallende Radioaktivität dieses Blutes konnte nicht festgestellt werden. Oftmals wiederholte Kontrollen des morphologischen Blutstatus ließen keine eindeutigen Abweichungen von der Norm nachweisen. Durch Probelaparatomien wurde 3 Wochen nach den Injektionen der Abdominalbefund kontrolliert. Dieser war bis auf eine geringfügige Hyperämie der Serosa normal. Das Pektin war resorbiert worden.

Zusammenfassend geht aus den Tierversuchen hervor, daß bei starker Dosierung eine hochgradige biologische Strahlenwirkung eintritt, daß praktisch keine Diffusion des radioaktiven Isotops außerhalb der Bauchhöhle erfolgt und daß die chemischen Bestandteile des Sols gut verträglich sind.

Erster klinischer Versuch

Bei einer 61jährigen Patientin konnten die ersten *pharmako-radiologischen* Beobachtungen nach intra-

[1] J. H. MÜLLER, Schweiz. med. Wschr. *70*, Nr. 26, S. 796 (1941).
[2] H. BAUMGARTNER, C. R. EXTERMANN, P. C. GUGELOT, P. PREISWERK, P. SCHERRER, Exper. I, Nr. 3, S.69 (1945).
[3] WUNDERLY, CH., Helv. chim. Acta *27*, 417 (1944).

peritonealer Anwendung von Radiozink gemacht werden. Es handelt sich um einen schweren Fall von *Bauchfellkarzinose* bei *Ovarialkarzinom*; eine Operation kam überhaupt nicht in Frage, und trotz intensiver Röntgentherapie bildeten sich immer wieder große Mengen von Ascitesflüssigkeit, welche massenhaft Tumorzellen enthielt. Nach Ascitespunktionen führten wir zwei intraperitoneale Infusionen durch mit in physiologischer

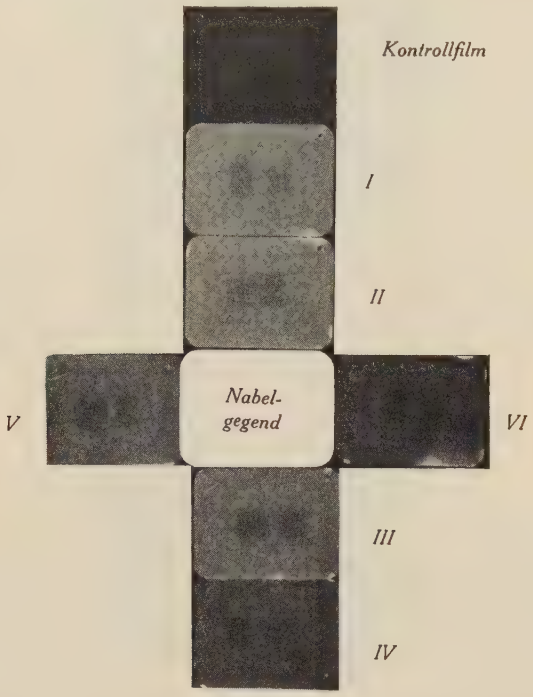


Abb. 2. Das Diagramm zeigt, räumlich gerafft, die *Filmschwärzungsverhältnisse* an den wichtigsten Kontroll- und Meßstellen. Den Zahnfilmen wurden kleine 0,3 und 0,5 mm dicke Bleiplättchen vorgelegt. Expositionsdauer 2 Std. 45 Min. bei 20 mc. Zn^{63} intraperitoneal.

I = Epigastrische Gegend ca. 1,8 r
II = Oberhalb des Nabels ca. 1,5 r
III = Unterhalb des Nabels ca. 1,25 r
IV = Symphysengegend ca. 0,8 r
V = Rechte Flanke auf Nabelhöhe ca. 1,0 r
VI = Linke Flanke auf Nabelhöhe ca. 1,0 r
Kontrolle = Unbestrahlter Film.

Kochsalzlösung verdünntem radioaktivem Pektinsol, 10 bzw. 20 Millicuries Zn^{63} enthaltend. Die in verschiedenen Zeitabständen entnommenen Blut- und Urinproben zeigten praktisch keine Radioaktivität. Eine Beeinflussung des Allgemeinzustandes und des morphologischen Blutstatus fand nicht statt. Die Menge der neugebildeten Ascitesflüssigkeit und der Tumorzellen nahm dagegen deutlich ab.

Die Verteilung des Radiozinkes in der Bauchhöhle wurde ebenfalls auf *autoradiographischem* Wege geprüft, indem Zahnröntgenfilme an verschiedenen Stellen des Abdomens aufgeklebt wurden. Abbildung 2 zeigt die Filmschwärzungsverhältnisse nach intraperitonealer Infusion von 20 Millicuries Zn^{63}. Die Verteilung ist eine durchaus gleichmäßige. Die intensivere Filmschwärzung im oberen Teil der Bauchhöhle beruht lediglich auf der anatomisch bedingten größeren Füllungskapazität daselbst. Mit diesen Autoradiographien wurde auch ein für die integrierende *Messung* der austretenden γ-Strahlung geeignetes Verfahren in die Wege geleitet, indem eine Dosisauswertung in r-Einheiten auf photometrischem Wege durchführbar ist; wir verwenden hierfür den von Holthusen und Hamann angegebenen Würfelstandard. Selbstverständlich können auch Ionisationskammern und Zählapparaturen geeignet sein. Die meßtechnische Erfassung der wirksamen β-Strahlung stößt dagegen auf sehr große Schwierigkeiten.

Die weitere medizinische Entwicklung des beschriebenen Verwendungsverfahrens von künstlichen radioaktiven Substanzen wird in der Hauptsache in der allmählich sich bereichernden Erfahrung, bezüglich Verträglichkeit und Wirksamkeit, liegen, worüber später berichtet werden soll. Es eröffnen sich hierbei berechtigte Aussichten auf eine Verbesserung der Behandlungsprognose bei bestimmten Fällen von Peritonealkarzinose.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt und wurden ermöglicht durch das Entgegenkommen und Interesse von Herrn Prof. Dr. P. Scherrer, Direktor des Physikalischen Institutes der ETH., wofür ich ihm zu Dank verpflichtet bin. Die Cyclotrongruppe, insbesondere Dr. P. Preiswerk, besorgte die Herstellung und Messung der Präparate von Radiozink und Dr. E. Jacobi nahm die chemische Trennung des Zn^{63} vor. Dr. Ch. Wunderly, Chemiker an der Medizinischen Universitätsklinik, lieferte das verwendete und von ihm vorgeschlagene Pektinsol.

J. H. Müller

Radiologische Abteilung der Universitäts-Frauenklinik, Zürich, den 17. August 1945.

Summary

The author made a first attempt to utilize an artificial radioactive isotope for the production of localized biological radiation-effects, by means of intraperitoneal injections of radiozinc (Zn^{63}) suspended in a solution of pectine. Experiments were performed on mice and rabbits and the procedure was applied, for the purpose of preliminary therapeutic investigations, to a case of carcinoma of the ovary with severe peritoneal extension.

Die Aroser Trombe vom 13. August 1945

Jede Trombe, vor allem im Hochgebirge, ist ein einmaliges, großartiges Naturexperiment zum Problem der atmosphärischen Wirbel. Die Trichterbildung vom 13. August 18.45 bis 19.02 Uhr unmittelbar über Arosa zeigte sich je recht verschieden, ob man sie vom innersten Arosa her weiß und scheinbar senkrecht im Ost-Nordosten gegen die schwarzkralligen Gewitterwolken sah (18.00 Uhr von Chur aus Cb-Gipfel in Aroser Richtung, 18.35 Uhr Arosa-Dorf etwas großtropfiger Regen mit Hagel, später Furkahorn weiß infolge Hagel, 19.30 Uhr Hagel in Davos), ob von der Dorfmitte seitlich mehr horizontal, oder schließlich von der Oberseegegend (mit dem Gewitter links mehr im Rücken) grau gegen hell scheinbar wieder vertikal (wie einigermaßen auch in Abbildung 1).

In Inner-Arosa kam eine weiße Säule in rasender korkzieherartiger Rotation vom Himmel herunter gegen «Gspan»; sie soll nicht ganz heruntergereicht haben, sondern der Wirbel, der bei mächtigem Gepratzel auf dem Blechdach die Wäsche vom Trockenplatz explosionsartig in die Höhe riß, sei «wie eine Antwort von unten her» gewesen. In dem unmittelbar östlich vom

Gspan tiefer gelegenen Chalet «Eggabode» fielen mit Sturmhaken gesicherte schwere Dachziegel an der Nordwestecke unmittelbar zu Boden, an der Südwestecke wurden sie etwa 15 Meter südwestlich, also seitlich nach hinten, getragen; der Schlauch ist in antizyklonaler Rotation darüber weggestrichen. Die Rotationsdauer betrug 1 bis 2 Sekunden. Bei etwa 45° Neigung des Schlauchs nach vorn in Richtung E 22° N lief das Schlauchende nun in zunächst mehr südöstlicher Richtung ab. Diese unmittelbaren und die perspektivischen Beobachtungen aus dem Ort lassen kaum einen Zweifel, daß das Schlauchende, sich über das ohnehin in der Be-

Abb. 1

wegungsrichtung abfallende Gelände stark erhebend, eine kegelförmige Pendelbewegung um einen mehr oder weniger in der Gewitterwolke ruhenden Drehpunkt beschrieb. Der Schlauch wurde dabei immer mehr zu einer dünnen, wellenförmig sich bewegenden Schlange.

Versetzen wir uns nun auf die Stirnseite, von wo übrigens viele Augenzeugen zu Anfang von einer Art Doppeltrichter berichten, indem um den eigentlichen Schlauch ein heller Zylinder lag, in den von beiden Seiten aus Wolkenmaterie sich auflösend in die Rotation hereinbezogen wurde. Auf unserem schon etwas mehr seitlich aus Kurhaus Prasura (1805 m ü. M.) aufgenommenen Bild liegt die Trombe hinter der breiten Kuppe des vorgelagerten Tschuggen (2040 m), links erkennt man noch den 2800 m hohen Grat rechts vom wolkenverhangenen Erzhorn. Die Trichterachse weist genau auf das hinter dem Tschuggen liegende Gspan. Nennen wir den Punkt, wo sie aus der Unterseite der Gewitterwolke links oben heraustritt X, das scheinbare Ende der groben Erscheinung mit dem von oben gesehen elliptisch verkürzten großen, einem Skistockteller ähnlichen Wirbel Y, die Richtung scheinbaren Schnitts von Achse und Tschuggen Z und das verdeckte Gspan G, so ermöglichen folgende Angaben ein Detailstudium des Bildes:

Punkt	X	Y	Z (Achse)	Z' (Tschuggen)	G
	Grad				
Azimut	41,7	46,5	47,0	47,0	49,3
Höhe	28,0	12,7	10,7	10,7	2,6
	Meter				
Höhe	2600	2220	2160	(2015)	1905
Distanz der Horizontalprojektion .	1500	1830	1870	(1120)	2185
Distanz	1700	1880	1900	(1145)	2190
Einem cm der Abbildung entsprechen	76	84	85	—	(98)

Die Länge des kräftigen, dunkeln Schlauchs X bis Y beträgt entsprechend 530 m; schließt man sich unserer Auffassung einer Fortsetzung des Wirbels auch hinter dem abdeckenden Tschuggen $X-G$ an, so kommt man auf die erstaunliche Länge von 1000 Metern!

F. W. Paul Götz, Ph. Casparis

Lichtklimatisches Observatorium Arosa, den 21. August 1945.

Summary

Description of the high-mountains water-spout, Arosa, August 13th and its situation in space.

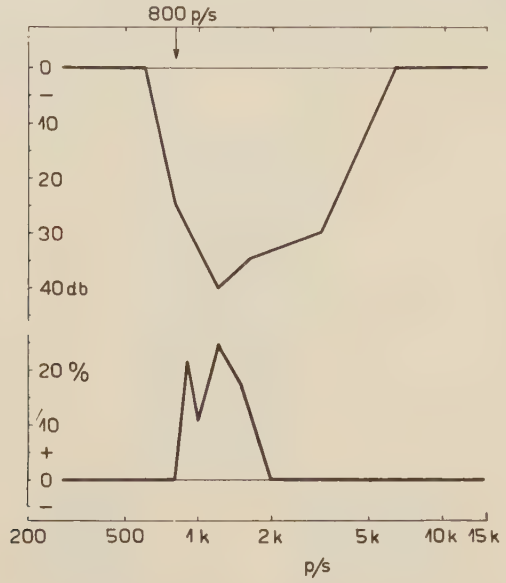
Tonhöheempfindung («pitch») und akustisches Trauma

Bei der Bearbeitung von Schallschädigungsproblemen sind u. a. auch am menschlichen Ohr Belastungen durch reine Töne vorgenommen worden, wobei ein in dieser Form neuer Effekt in Erscheinung getreten ist:

Es wird mit Schalldrucken von 130–140 db (0 db = 0,0002 μb) in einem Frequenzbereich von 270 bis 7000 p/s gearbeitet, wobei diese hohen Drucke mit Lautsprechern oder Kopfhörern erzeugt werden, welche je nach dem Frequenzbereich mit elektromagnetischen, elektrodynamischen oder piezoelektrischen Antrieben ausgerüstet sind. Die Schalldruckmessungen werden mit einem geeichten Kondensatormikrophon ausgeführt. Für die Messung der Reizschwellenerhöhungen wird eine normale Audiometerschaltung mit elektrodynamischem Telephon verwendet. Die Tonhöheempfindung («pitch») wird durch Vergleich eines Tones konstanter Frequenz am geschädigten Ohr mit einem Ton variabler Frequenz am normalen Ohr gemessen.

Im Bereich von 400–7000 p/s können mit diesen Schalldrucken und Belastungsdauern von 2–4′ je nach der individuellen Resistenz Reizschwellenerhöhungen

von 25—70 db erzielt werden, wobei die Erholungszeiten je nach der Schwere der Schädigung zwischen 1 h und mehreren Tagen liegen. Bei Schädigungen über 25 db werden gleichzeitig «pitch»-Änderungen beobachtet, die ein Ausmaß von bis zu 90 % erreichen. Die Abbildung zeigt ein typisches Beispiel einer Vertäubung mit einem reinen Ton von 800 p/s, 140 db, während 3′ bei einer 40jährigen Versuchsperson. Der Hörverlust setzt in charakteristischer Weise dicht unterhalb der Schädigungsfrequenz ein, nimmt von 800 Hz an rasch zu und erreicht im Gebiet von 1000—3000 p/s das Maximum mit Werten von 30—40 db. Gleichzeitig treten nun auch noch Änderungen der empfundenen Tonhöhe auf, indem zwischen 900 und 2000 p/s eine deutliche «pitch»-Erhöhung bis zu 25 % gemessen wird. Bei fortschreitender Erholung bilden sich Hörverlust und «pitch»-Verschiebung zurück; während der Hörverlust gleichmäßig verschwindet, erholt sich die Tonhöheempfindung zuletzt für die höchsten betroffenen Töne.



Bei Belastungen mit Tönen anderer Frequenz ergibt es sich, daß im Bereich tiefer Töne bis in die Gegend von 4000 p/s «pitch»-Erhöhungen und oberhalb von 4000 p/s «pitch»-Erniedrigungen auftreten, während um 4000 p/s keine Veränderungen der Tonhöheempfindung entstehen. Die «pitch»-Erniedrigungen oberhalb 4000 p/s bilden sich in der Weise zurück, daß sich hier die tiefsten geschädigten Töne zuletzt erholen.

Dieser nach akustischen Traumatisierungen erstmals beobachtete Effekt der «pitch»-Verschiebung wird zweifellos durch Veränderungen im Bereich des Innenohres verursacht und wirft daher neues Licht auf die bisher noch so wenig geklärte Funktion der Schnecke. Mit der auf Helmholtz zurückgehenden Lokalisations- oder Einortshörtheorie lassen sich zahlreiche Erscheinungen nicht in erschöpfender Weise erklären. Im Gegensatz dazu scheint der neue Effekt die Annahme zu rechtfertigen, daß Tonhöheempfindung und Lautstärkeempfindung an zwei örtlich getrennten, jedoch funktionell eindeutig koordinierten Stellen der Schnecke wahrgenommen werden. In den Rahmen eines solchen «*Zweiortsmechanismus*» der peripheren Tonwahrnehmung fügen sich die Anschauungen von Békésy-Ranke und Lurie sowie die anatomischen Befunde von Lorento de Nó zwanglos ein. Einzelheiten darüber werden in den «Acta oto-laryngologica» mitgeteilt.

L. Rüedi und W. Furrer

Oto-rhino-laryngologische Universitätsklinik, Versuchs- und Forschungsabteilung PTT., Bern, den 30. August 1945.

Summary

The exposure of a human ear to a very loud pure tone produces not only an increase of the threshold but also modifications of the pitch. These observations lead to a new «two-place» mechanism of the inner ear, where pitch and loudness are perceived at two different and locally separated places of the basilar membrane.

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

Hearing, its Psychology and Physiology

by S. Smith Stevens and Hallowell Davis

(John Wiley, New York 1938) (sFr. 19.45)

Dieses Buch, das erst vor kurzem in die Schweiz gelangt ist, gehört zweifellos zu den großen Standardwerken der Literatur über das so außerordentlich reiche Problem des menschlichen Hörorganes; es reiht sich würdig an Helmholtz' «Lehre von den Tonempfindungen» und an Fletchers «Speech and Hearing» und dürfte in seiner Gründlichkeit und Vollständigkeit noch für längere Zeit führend bleiben.

Was bei der Lektüre des Buches immer wieder besticht, ist die allgemein verständliche Herausarbeitung der physikalischen Tatsachen. Um das Werk auch für den Nicht-Physiker lesbar zu gestalten, sind einleitend einige Grundlagen der physikalischen Akustik einfach und klar dargestellt, ebenso sind die wichtigsten elektro-akustischen Geräte kurz beschrieben. Leider wird als Einheit der Lautstärke noch mit dem mehrdeutigen Begriff «decibel» operiert, an Stelle der schon im Jahre 1937 international, auch in Amerika, eingeführten Einheit «phon».

Die Lautstärke-Reizschwelle des Ohres, die als erstes behandelt wird, kann auf 2 Arten definiert werden, entweder durch den Schalldruck im ungestörten Schallfeld, also ohne Kopf (internationale Definition) oder durch den Schalldruck am Trommelfell. Die bisher bekannten Resultate sind sehr anschaulich verglichen, und es wird auch versucht, den Unterschied zwischen beiden Definitionen zu erklären. Dabei fehlt heute noch eine genaue quantitative Erfassung aller für diesen Unterschied verantwortlichen Einflüsse; für die Audiometrie wie auch für telephonometrische Messungen wäre eine genaue Analyse sehr wichtig.

Sehr klar ist der Unterschied zwischen der physiologisch empfundenen Tonhöhe («pitch») und der Frequenz des physikalischen Reizes ausgearbeitet. Auch hier bestehen noch ungelöste Probleme, da bei konstanter physikalischer Frequenz die Tonhöheempfindung um mehr als einen ganzen musikalischen Ton ändern kann, wenn sich die Lautstärke ändert. Offen ist besonders

ch die Frage, weshalb dieser Effekt beim Hören von asik nicht stärker in Erscheinung tritt.

Eine ausführliche Behandlung erfährt die Hörbarkeit n Tonhöhedifferenzen. Die bereits als klassisch anzurechenden Resultate von Shower und Biddulph rden mit frequenzmodulierten Tönen gemessen, ein erfahren, das sehr gründlich besprochen und analysiert rd. Die Darstellung der verschiedenen physikalischen sammensetzung von Testtönen, die gleiche subjektive irkungen erzeugen, bildet eine außerordentlich wertlle Ergänzung der erwähnten Originalarbeit. Die eizschwelle für Tonhöhedifferenzen ist die wichtigste genschaft des Ohres, die direkte Rückschlüsse auf n Hörvorgang im Sinne der Helmholtzschen Einortseorie ermöglicht. Anschließend wird auch das für die rnmeldetechnik so wichtige Problem des fehlenden rundtones («Residuum») gestreift; leider wird hier auf e Arbeiten des Holländers Schouten nicht eingegan-n.

Bei der Behandlung der Lautstärkeprobleme, d. h. r Beziehung zwischen dem physikalischen Reiz und r subjektiven Empfindung stehen naturgemäß die rbeiten von Fletcher und Munson im Vordergrund, obei dieses komplizierte Gebiet sehr klar und anschauch geschildert wird; auch die grundlegenden Unterchungen von Steudel sowie von Bürck, Kotowsky nd Lichte über die Empfindung von Kurzimpulsen nd Knallen sind eingehend dargestellt.

Ein besonderes Kapitel ist der Frage der Lokalisation ner Schallquelle gewidmet, wobei Intensitätsunterchiede, Phasenunterschiede und Zeitdifferenzen zwichen beiden Ohren eine Rolle spielen; auch hier sind och viele Fragen und scheinbare Widersprüche zu sen. Ferner werden die Zusammenhänge dieser Proleme mit dem stereophonischen Hören aufgezeigt.

Eine weitere wichtige Frage ist das nichtlineare Veralten des Ohres, das im Hörorgan selbst entstehende bertöne zur Folge hat und zur Bildung von Kombinaonstönen führt. Dabei ist noch nicht sicher entschieden, b diese Nichtlinearität ihren Sitz schon im Mittelohr der erst im Innenohr hat. Da die Cochleaspannungen iesen Effekt eindeutig zeigen, läßt sich lediglich mit roßer Wahrscheinlichkeit vermuten, daß die Nichtnearität eine Eigenschaft des peripheren Organes ist; abei muß aber noch die Rolle geklärt werden, die dem ochleaeffekt für den Hörprozeß überhaupt zukommt. ie Arbeiten von Békésy auf diesem, wie auch auf zahleichen andern Gebieten, kommen dabei sehr schön zur arstellung.

Die für das Hören so wichtigen Verdeckungserscheiungen werden eingehend behandelt, ebenso die Ermüungserscheinungen, die alle subjektiven Messungen so hr erschweren. Gerade über das Wesen der Ermüdung t noch recht wenig bekannt, es kann jedoch mit Sicherheit gesagt werden, daß sie mindestens teilweise zentral edingt ist, so daß alle Versuche, durch Beobachtungen es Cochleaeffektes darüber Klarheit zu gewinnen, prolematisch bleiben müssen.

Außerordentlich interessant und teilweise noch völlig ngeklärt ist die Empfindung amplituden- und frequenzodulierter Töne. Hier ist der große Unterschied zwichen Reiz und Empfindung besonders offenkundig, da ie begrenzte Analysierschärfe des Ohres in Erscheinung itt. Frequenzmodulierte Töne kommen sehr häufig or; beispielsweise ist das Vibrato eines Musikinstruentes oder einer Singstimme ein wichtiges musikaliches Element, wobei die Modulationsfrequenz etwa Hz beträgt. Bei einer Steigerung der Modulationsequenz geht jedoch die Empfindung einer Tonhöheänderung völlig verloren, und es entsteht ein Eindruck rasch intermittierender Impulse; eine Erklärung dieses Effektes fehlt heute noch, trotzdem es sich um eine sehr wichtige Frage der musikalischen Akustik handelt (S. 247).

Nachdem bisher die Frage: was hören wir? beantwortet worden ist, stellt sich nun die Frage: wie hören wir?

Die mechanischen Eigenschaften des Ohres werden an Hand des anatomischen Baues besprochen. Guild hat gewisse, seit langem bekannte, histologische Einzelheiten des Innenohres ausgemessen, während Lorento de Nó die nervöse Versorgung des Cortischen Organes grundlegend bearbeitet hat.

Vorläufig sind wir über die physikalischen Vorgänge, welche sich infolge der Schallzuleitung im Innenohr abspielen, nur unvollständig orientiert. Wohl benimmt sich die Schnecke, als ob die Basilarmembran aus abgestimmten Resonatoren zusammengesetzt sei, doch spricht unter anderm auch die hohe Dämpfung der Schnecke für ein viel komplizierteres System. In diesem Zusammenhang ist die von Békésy durch die Stauung der Kopfvenen erzielte Senkung der wahrgenommenen Tonhöhe (pitch) und die stroboskopische Beobachtung einer langsamer werdenden Druckwelle in der Basilarmembran bemerkenswert.

Im Kapitel Schwerhörigkeit und Knochenleitung werden nach Erwähnung der bekannten Hörprüfungsresultate bei Schalleitungsbehinderung und der sogenannten Innenohrschwerhörigkeit die Experimente von Békésy zur Erklärung der bei Schalleitungsbehinderung verbesserten Knochenleitung herangezogen.

Seit den wegweisenden Arbeiten von Wever und Bray, Adrian, Saul und Davis ist die Neurophysiologie des Ohres, insbesondere die Umwandlung der akustischen Energie in nervöse Impulse mit Hilfe der im Schneckenbereich entstehenden meßbaren Potentiale, dem sogenannten Cochleaeffekt, weitgehend gefördert worden. Die Kurve der für die verschiedenen Frequenzen gerade noch meßbaren Cochleaeffekte des Meerschweinchens deckt sich nach Stevens, Davis und Lurie weitgehend mit der Kurve der menschlichen Hörschwellenwerte. Über die Entstehung der Cochleapotentiale gehen die Meinungen noch auseinander. Mit Hilfe dieser Potentiale kann die mechano-elektrische Umwandlung der ins Ohr eingebrachten akustischen Energie bis zum Cortischen Organ gemessen werden. Das Hörvermögen des Versuchstieres läßt sich jedoch mit Hilfe des Cochleaeffektes nicht bestimmen, ja es fragt sich, ob die möglicherweise in den Haarzellen auftretenden piezoelektrischen Effekte überhaupt eine physiologische Funktion haben: möglicherweise liegt nur eine zufällige elektrische Begleiterscheinung vor.

Da Ertaubungen durch reine Töne Hörverluste über den ganzen Hörbereich, also nicht nur für den schädigenden Ton, ergeben, eignen sich diese, übrigens keineswegs einheitlich und vollständig durchgeführten Versuche nicht zum Beleg der Einortstheorie. Dagegen sprechen die klinischen und histologischen Untersuchungen von Crowe, Guild und Polvogt für eine Tonlokalisation auf der Basilarmembran, indem bei Innenohrschwerhörigen mit allmählicher Hörabnahme im Bereich der hohen Töne (Presbyakusis) häufig eine Atrophie der nervösen Elemente in der basalen Schneckenwindung gefunden wird, während die seltenere Innenohrschwerhörigkeit mit steilem Abfall der Hörfähigkeit an der oberen Grenze mehrfach eine umschriebene Degeneration des Cortischen Organes im Bereich der basalen Windung aufweist. Nicht in den Rahmen der Einortstheorie passen die mittels des Cochleaeffektes

gemessenen Empfindlichkeitsverluste nach umschriebener Schneckenverletzung. Deshalb bleibt die Verteilung der hörbaren Töne in der Meerschweinchenschnecke, wie sie Crowe und seine Mitarbeiter und Culler mit Hilfe des Cochleaeffektes getroffen hat, vorläufig noch recht problematisch.

Der im Cortischen Organ ausgelöste nervöse Reiz wird durch die zugehörigen Nervenfasern chiffriert den übergeordneten Zentren zugeleitet. Im primären Hörzentrum der Medulla oblongata konnte Lorento de Nó an Hand der einlaufenden Fasern die Form der aufgewickelten Basilarmembran rekonstruieren. Der Umwandlung der akustischen Reize in nervöse Energie liegt wahrscheinlich ein in seinem Wesen noch unbekannter chemischer Vorgang zugrunde.

In zwei letzten Kapiteln werden die Besonderheiten der am Gehörnerven meßbaren Aktionspotentiale besprochen und schließlich das wenige kritisch gesichtet, was heute über die nervösen Impulse im Bereich der höheren Hörbahnen bekannt ist. Zum Schluß wird von den Autoren des wegweisenden Werkes der noch völlig unbekannte Übergang der physiologischen zu den psychischen Hörleistungen in kluger Zurückhaltung nur spekulativ angedeutet.

L. Rüedi und W. Furrer

Lebendige Gewebelehre

Von Dr. med. et phil. Vonwiller, 242 S. mit 26 Abbildungen. (Kommissionsverlag Zollikofer & Co., St. Gallen, 1945.) Fr. 22.50.

Paul Vonwiller, dem Ophthalmologen durch seine gemeinsam mit Knüsel in Aarau vor fast 25 Jahren durchgeführten Vitalfärbungsversuche am Epithel der menschlichen Binde- und Hornhaut bekannt, hat eine «Histo-Physiologie auf neuer Grundlage» geschrieben, eine «lebendige Gewebelehre», wie er sie — sprachlich leider ganz unrichtig — nennt.

Die Arbeit ist in den Jahren 1938/39 im staatlichen Forschungsinstitut für Physiologie in Moskau entstanden. Sie setzt die vorwiegend mikroskopisch-methodischen Untersuchungen fort, die der Verfasser seinerzeit in Zürich durchgeführt hat. Sie gibt einen, allerdings sehr kurzgefaßten Überblick über die beachtliche und originelle wissenschaftliche Forschung Vonwillers während der letzten zweieinhalb Dezennien. Ob man ihre Ergebnisse schon als eine neue Lehre vom lebendigen Gewebe bezeichnen kann, will uns allerdings vorerst fraglich erscheinen. Dazu fehlt noch die Sichtung und Systematisierung all des Geschauten und der zahlreichen Erkenntnisse.

Vonwillers Arbeit entspringt dem zweifellos weitgehend richtigen Gedanken, daß die traditionelle histologische Untersuchungsmethodik mit ihrer Fixierungs-, Schnitt- und Färbetechnik sich vom lebendigen Ausgangsmaterial oft allzuweit entfernt, uns gelegentlich wundervolle Präparate, aber in der Regel nur veränderte, künstliche Zustandsbilder vom physiologischen und pathologischen Geschehen im Gewebe zu vermitteln vermag. Das Schwergewicht der Vonwillerschen Arbeit liegt naturgemäß auf methodisch-technischem Gebiet. Seine histologische Untersuchungsmethodik basiert auf den klinischen Mikroskopiermethoden mit Hilfe der Spaltlampe am lebendigen Auge und auf der Kapillaroskopie der lebenden Haut. Entscheidend für die Resultate der Untersuchungen ist der Gebrauch starker Vergrößerungen, die allein vital-histologische Analysen ermöglichen. Das war möglich, dank der Anwendung des Opakvertikal-Illuminators und des Leitzschen Ultropaksystems, Instrumente, welche Beobachtungen im auffallenden Licht gestatten. Mikromanipulatorische Eingriffe mit dem Mikromanipulator von Péterfi und dem Instrument von Chamber waren in vielen Fällen notwendig.

Die Grundlage der Untersuchungen Vonwillers bildet die vital-mikroskopische Beobachtung des Auges. Denn nirgends kann die mikroskopische Beobachtung am lebenden Körper so tief ins Innere des Organismus vordringen, und nur hier sind wir in der Lage, fast alle Gewebsarten untersuchen zu können. Das Auge ist daher nicht nur um seiner selbst willen, sondern aus allgemein-biologischen Gründen einer genauen Analyse zu unterziehen. Das Problem der Sichtbarmachung einzelner histologischer Elemente im sonst homogenen durchsichtigen Gewebe wurde durch die Methode der Vitalfärbung gelöst. Es glückte beispielsweise die Darstellung der Krauseschen Endkörperchen. An vakzinalen Hornhautreaktionen am lebenden Kaninchen konnten selbst Guarnerische Körperchen sichtbar gemacht werden. An der Netzhaut wurden die Pigmentepithelzellen mit ihren Pigmentkörnchen, ja sogar die Stäbchen und Zapfen erkannt.

An der menschlichen Haut gelang es, Verhältnisse zu schaffen, welche mikroskopische Beobachtungen mit starken Vergrößerungen erlaubten: ein Platin- oder Silberplättchen von 0,1 mm Dicke wurde als künstlicher Reflektor unter eine Hauttasche geschoben. Mit Hilfe des Opakilluminators konnte dann mit Ölimmersion bei bis zu 1000facher Vergrößerung untersucht werden. Es gelangen genaue Beobachtungen über die Form der roten Blutkörperchen in der Blutsäule der normalen oder pathologisch veränderten Kapillare. Die wissenschaftliche Ausbeute der Methodik für die Untersuchung von Hautkrankheiten steht noch aus. Das Verhalten der Blutgefäße und die Vorgänge an den Blut-Gewebe-Schranken wurden am freigelegten Froschmagen und an der Froschhaut untersucht.

Besondere Aufmerksamkeit galt dem Kapitel über die Mikroskopie am lebenden Nervensystem. Hier konnten nicht nur markhaltige periphere Nervenfasern und die Liquorströmung im Ventrikelsystem des Gehirns des Frosches beobachtet werden, sondern es war sogar möglich, einzelne Nervenzellen der Rinde nach Trypanblau-Injektionen in die Gehirngefäße darzustellen. Von besonderem Interesse sind Untersuchungen über die Permeabilität der Gehirngefäße und über die Einwirkung chemischer Stoffe auf die Permeabilität der Kapillaren.

Vonwillers Ziel, die Ausarbeitung einer allgemein verwendbaren Vital-Mikroskopie, die am lebenden Gewebe mit beliebigen Vergrößerungen in vivo zu beobachten ermöglicht, ist offenbar erreicht. In manchen Fällen ist das Verfahren selbst am lebenden Menschen anwendbar. Es ist wohl nicht zu bezweifeln, daß die neue Methodik sowohl für die Histo-Physiologie als auch die experimentelle Pathologie sowie nicht zuletzt auch für die Klinik von großer Bedeutung werden kann. Die Grenzen zwischen Anatomie und Physiologie beginnen zu schwinden, eine biologisch aufgefaßte Histo-Physiologie, eine Lehre vom lebenden gesunden und kranken Gewebe beginnt sich abzuzeichnen.

F. Rintelen

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (100) Jahren

Allgemeine und vergleichende Anatomie

1. Der Zürcher Forscher Albert Koelliker (1817 bis 05) in Würzburg begründet in seinem Aufsatz «Die hre von der tierischen Zelle» (Zschr. wiss. Bot. 46—102) den fundamentalen Satz, «daß *die zelligen emente die eigentlichen Träger und Vermittler der bensvorgänge* sind». Auch stellt Koelliker als einllige Lebewesen erstmals die Gregarinen auf. Zu eicher Zeit erweitert Carl Theodor von Siebold 804—1885) in Freiburg die früheren Anschauungen er die Urtierchen dahingehend, daß *alle Protozoen s einer einzigen Zelle* bestehen.

2. Johannes Müllers (1801—1858) Schrift «*Verichende Anatomie der Myxinoiden*» ist nach Rudolf urckhardt die *bedeutendste Monographie auf dem biet der vergleichenden Anatomie* geblieben, weil darurch ausgedehnte Untersuchungen die «typische Beutung der Fische» für die Anatomie der Wirbeltiere ewiesen wird.

3. Der englische Naturforscher Richard Owen 804—1892, seit 1835 Konservator des Museums im College of surgeons» in London), der Begründer des omologiebegriffs in der vergleichenden Anatomie, *bedigt seine umfassenden Studien über die Zähne und ren Aufbau*, die in der zweibändigen «*Odontography*» iedergelegt sind.

4. In seinen «Bemerkungen zur vergleichenden aturforschung im Allgemeinen und *vergleichende Beachtungen über das Bindegewebe und die verwandten ebilde*» erbringt Karl Bogislaus Reichert (1811 bis 883) in Dorpat den *Nachweis von der Kontinuität der indesubstanzen* (Knochen, Knorpel usw.), die er damit cht eigentlich in die Histologie einführt.

5. Wie Fahrner in seiner Dissertation «De globurum sanguinis in mammalium embryonibus atque dultis origine» (Turici 1845) mitteilt, ist es Albert oelliker gelungen, *im Blut des menschlichen Embryos rnhaltige Erythrozyten* nachzuweisen. Diese auch an ngsten Säugetierembryonen bestätigte Beobachtung röffnet eine neue Periode in der Geschichte der Blutörperchenforschung.

Biophysik

1. Unabhängig voneinander stellen die beiden Brüder duard Friedrich Wilhelm Weber (1806—1871) und rnstHeinrichWeber (1795–1878), in Leipzig, namentch der erstere, sowie Julius Budge (1811—1888) in onn *bei galvanischer Reizung des Nervus vagus* (Elekode in der Gegend der Vena cava) mit einem «Rotionsapparat» die *Verlangsamung des Herzschlages und en Stillstand in «Erschlaffung»* fest, während die eizung des Bulbus aortae beschleunigend wirkt. iese grundlegenden Versuche, an die später vor allem ich Moritz Schiff anknüpft, sind für die Nerven- und erzphysiologie von allergrößter Bedeutung (s. Hdw. hysiol. III, 2. T., S. 36; Budge, Lb. 1862, S. 324).

2. Der vielseitige Göttinger Mathematiker und Phyker Johann Benedikt Listing (1808—1882) stellt ine *Theorie des Auges* als eines optischen Apparates if und formuliert das *Gesetz von den Radbewegungen des Bulbus*. Im «Beitrag zur physiologischen Optik» gibt Listing seine *Lehre von den Knotenpunkten* bekannt, die ihn zur schematischen Darstellung des Strahlenganges im menschlichen Auge anregen (Listings «reduziertes Auge»).

3. Rudolf Virchow (1821—1902) äußert sich erstmals über seine ausgedehnten *Beobachtungen*, die er *über die Verschleppung von Pfröpfen durch das strömende Blut* angestellt hat. Seit der ersten Sektion am 28. November 1844, bei der die Verstopfung der Lungenarterie durch einen Thrombus gefunden wurde, führten zahlreiche Untersuchungen an der Leiche den jungen Prosektor zu folgender Ansicht: «Beim Zerfallen des Gerinnsels kann nun zweierlei erfolgen. In einem Falle wird der obere, in das freie Gefäß hineinragende, durch die Schmelzung der unteren Partie locker gewordene Theil abgerissen und mit dem Blutstrom fortgeführt. . . ., so gelangt es endlich zum rechten Herzen. Von dem rechten Herzen wird das Gerinnsel in die Lungenarterien hineingetrieben. Indem es hier von weiteren zu immer engeren, zuletzt mikroskopischen Kanälen gelangt, muß es nothwendig im Stamm oder in den Ästen des Gefäßes eingekeilt werden.» (Am 2. August 1845 bei Gelegenheit der 50jährigen Stiftungsfeier der Pépinière gehaltene Rede, teilweise mitgeteilt in Ges. Abh. S. 478 ff.). Durch diese eindeutig formulierte Erkenntnis erhielt die physikalische Betrachtungsweise ihr endgültiges Heimatrecht in der pathologischen Anatomie.

H. Buess

The Place of Science and International Scientific Cooperation in Post-War World Organisation

Summary of the Four Vital Points

1. An International Science Cooperation Service (ISCS) has been proposed. It is shown that there are immense tasks to be undertaken for humanity through the rapid expansion and dissemination of knowledge, by such an organisation. Especially in rendering assistance to scientists and technologists in the more outlying parts of the world, there is much which is not being done, and which could not be done, by any other agency.

2. The United Nations Educational and Cultural Organisation (UNECO) now being planned, could embody the machinery proposed above, subject to certain conditions being met. It would be desirable to include the word Science in the title, so that it should be named UNESCO, and to ensure that its constitution covers international interchange in Applied, as well as Pure Science. A formulation of the tasks before any Science Division of UNESCO is given, and some experience drawn from the working of existing organisations is offered for consideration. Some remarks on the necessary budget and structure of an ISCS (whether in UNESCO or otherwise) are added.

3. Science has so much to offer to world organisation that it would be highly desirable if it were represented at the higher, or conciliar, level, as well as at

the lower, or functional organisation, level. A proposal is made for a Scientific Commission to take its place, with its corresponding secretariat, side by side with the Economic and Social Commissions and their secretariats, in assisting the work of the Economic and Social Council. This arrangement would provide a means for correlating the entire scientific work of the whole world organisation, and affording means of contact between the scientists in the various functional organisations. It would be by no means incompatible with the broadening of UNECO to UNESCO, and all activities of ISCS type could proceed at both the functional organisation and the conciliar level.

4. In order to ensure that all arrangements made shall be to the greatest benefit of world science; and hence to the peoples, it is necessary that a World Conference of Scientists and their organisations should be called to assemble at some convenient place as soon as possible after the War now, and to prepare authoritative decisions concerning the policy and machinery of ISCS and UNESCO.

Joseph Needham, F. R. S.

Head of the British Scientific Mission in China (Chungking)

Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie

Auf Seite 67 dieser Zeitschrift ist über die vor drei Jahren ins Leben gerufene Stiftung für biologisch-medizinische Stipendien berichtet worden, welche es sich zur Aufgabe macht, jungen Medizinern und Biologen, die ihre Studien beendigt haben, eine wissenschaftliche Weiterbildung zu ermöglichen. Den gleichen Kreisen, welche die genannte Stiftung schufen, d. h. der schweizerischen chemischen Industrie, ist es im wesentlichen zu verdanken, daß im vergangenen Jahr eine zweite Stipendienstiftung ähnlicher Art, die Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie, gegründet worden ist.

Die chemische Forschung in der Schweiz ist verhältnismäßig neueren Datums; ihr Anfang fällt zusammen mit der Gründung der verschiedenen Universitäten und des Polytechnikums, reicht also nicht weiter als etwa 100 Jahre zurück. Es ist begreiflich, daß unsere Hochschulen die ersten Dozenten für Chemie aus dem Ausland berufen mußten und es ist allgemein bekannt, daß sie dabei meistens eine sehr glückliche Hand zeigten und viele hervorragende Gelehrte als Lehrer und Forscher an unseren höheren Unterrichtsanstalten verpflichteten. Diesen ist es daher auch in hohem Maße zu verdanken, wenn die chemische Forschung in unserem Lande in den vergangenen Jahrzehnten einen hohen Stand erreichte.

Es hat verhältnismäßig lange gedauert, bis auch jungen *einheimischen* Gelehrten Chemielehrstühle an unseren Hochschulen anvertraut werden konnten. Diese lange Anlaufszeit erklärt sich wohl z. T. dadurch, daß der junge Schweizer Akademiker im allgemeinen eine praktische Tätigkeit in der Technik der rein wissenschaftlichen Arbeit vorzieht; z. T. wird auch die verhältnismäßig lange Wartezeit, die dem angehenden Hochschullehrer meistens auferlegt ist und die dadurch bedingte große finanzielle Belastung daran schuld sein. Ein solcher Zustand ist natürlich für unsere Hochschulen nicht nur unerwünscht, er bedeutet heute, wo eine Berufung von Gelehrten aus dem Ausland aus verschiedenen Gründen nur sehr selten noch in Frage kommt, eine direkte Gefahr.

In richtiger Erkennung dieser Tatsache hat daher unsere schweizerische chemische Industrie die Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie ins Leben gerufen, welche es jungen Chemikern ermöglichen soll, sich nach vollendetem Studium frei von finanziellen Sorgen der weiteren wissenschaftlichen Ausbildung zu widmen, sei es, um nachher die akademische Laufbahn einzuschlagen, sei es, um vor dem Eintritt in die Technik die wissenschaftliche Ausbildung zu verbreitern und zu vertiefen.

Die Stipendiaten können ihre Studien in einem wissenschaftlichen Institut des In- oder Auslandes auf den Gebieten der physikalischen, anorganischen, organischen, analytischen oder biologischen Chemie durchführen. Das Jahresstipendium, das in der Regel 6000 Franken beträgt, aber je nach Umständen durch den Vorstand erhöht oder erniedrigt werden kann, soll zur Bestreitung des Lebensunterhaltes des Kandidaten, ferner zur Deckung allfälliger Reisekosten und zur teilweisen Deckung von Versuchen und Publikationen dienen. Es kann auf mehrere Jahre verlängert werden. Während der ganzen Ausbildungszeit wird der Stipendiat durch zwei Paten betreut, die ihn beraten, seine Weiterentwicklung verfolgen und der Stiftung gegenüber die Verantwortung für den Kandidaten tragen.

Nach Ablauf des Stipendiums ist der Stipendiat völlig frei in der Wahl seiner beruflichen Betätigung. Gegenwärtig können aus den zur Verfügung stehenden Mitteln etwa 20 Jahresstipendien ausgerichtet werden, was für unsere schweizerischen Verhältnisse genügen dürfte.

Der Stiftungsrat der genannten Stiftung, der sich aus 13 Vertretern der Donatoren und 18 Hochschuldozenten zusammensetzt, hat die begründete Hoffnung, daß sich diese Institution auf die Weiterbildung unserer jungen Chemiker günstig und segensreich auswirken wird und daß sie eine der geeignetsten, aber auch notwendigen Maßnahmen darstellt, um den einheimischen akademischen Nachwuchs zu fördern. Zu keiner Zeit seit der Gründung unserer Hochschulen war die Förderung notwendiger als heute. Unsere schweizerischen Universitäten gehören zu den wenigen in Europa, die durch den Krieg nicht stark gelitten haben; man erwartet daher von ihnen, daß sie das in ihren Kräften Stehende tun, um am Wiederaufbau des akademischen Unterrichtes und der Forschung auf unserem Kontinent mitzuwirken. Dies setzt aber kraftvolle Persönlichkeiten und gediegene Forscher in ihrem Lehrkörper voraus. Solchen Nachwuchs zu fördern ist das Ziel der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie, welche den Weitblick der Gründer und Donatoren der Stiftung ehrt.

P. Karrer, Präsident der Stiftung

Corrigenda

Betrifft Übersichtsreferat «Das Problem der Bestimmung wahrer Meereshöhen und seine schweizerische Lösung», von Th. Niethammer, Vol. I, Nr. 5, S. 150, Exper.

Statt $\sum_{i=1}^{48} \lambda_i^2 h;\ (h_i)$ lies $\sum_{i=1}^{48} \lambda_i^2 h_i$.

DDT Geigy DDT

Schweizer Forscher entdeckten
das heute Weltruf besitzende Insektengift DDT

Was ist DDT-GEIGY?

Es ist eine licht- und luftbeständige, organische Verbindung, die ein Berührungsgift für schädliche Insekten darstellt. DDT ist schon in kleinsten Mengen auf Trägersubstanzen verteilt wirksam. Es besitzt die wichtige Eigenschaft, in den praktisch notwendigen Konzentrationen für Warmblüter ungiftig zu sein.

DDT-GEIGY ist demnach das erste für den Menschen ungiftige Kontaktinsektizid mit Dauerwirkung.

Die sichere Vernichtung krankheitsübertragender Insekten in den seuchengefährlichen Gebieten der Erde mit *DDT-GEIGY-Präparaten* rettet ungezählten Menschen das Leben. Auch in der Schweiz konnten wir uns vor der Einschleppung gefährlicher Krankheiten durch die Behandlung der Flüchtlinge und Internierten mit dem DDT-GEIGY-Produkt *NEOCID* bewahren. Die Bekämpfung hartnäckiger Pflanzenschädlinge mit dem DDT-GEIGY-Produkt *GESAROL* ermöglicht es, die Produktion landwirtschaftlicher Erzeugnisse zu steigern. Pelz- und Wollwaren können mit *TRIX*, ebenfalls einem DDT-GEIGY-Produkt, vor Motten und Pelzkäfern bewahrt werden.

Die Anwendungsmöglichkeiten des DDT-GEIGY-Produkts sind groß und werden fortwährend weiterausgebaut.

Die Entdeckung der insektiziden Wirkung des DDT und die Herstellung geeigneter Präparate für die vielseitige praktische Anwendung ist das Verdienst der J.R. GEIGY AG., Basel.

Die Original-DDT-GEIGY-Präparate

NEOCID
GESAROL
TRIX

werden in der ganzen Welt mit Erfolg angewendet.

J. R. GEIGY A. G. BASEL (SCHWEIZ)

SCALAE TYPOGRAPHICAE

Ex usu clinices ophthalmologicae Bernensis

Von Prof. Dr. RUDOLF BIRKHÄUSER

3. Auflage. 24×16 cm. 12 auswechselbare Tafeln
In Halbleinen gebunden Fr. 15.–

SEHPROBEN
FÜR UNTERSUCHUNGSABSTÄNDE
VON 5 UND 6 METERN

Ausgearbeitet im Auftrage der Schweizerischen Ophthalmologischen Gesellschaft

Von Prof. Dr. RUDOLF BIRKHÄUSER

Tafeln zu je 2 Blättern im Format 34×68 cm. 5 Tafeln für 5 m Distanz, 3 Tafeln für 6 m Distanz, 2 Tafeln in Spiegelschrift. Pro Tafel Fr. 5.–

LESEPROBEN FÜR DIE NÄHE

Von Prof. Dr. RUDOLF BIRKHÄUSER

4. Auflage der Scalae Typographicae. Mit deutschem Text (Antiqua und Fraktur). Wohlfeile Ausgabe auf Kunstdruckpapier. Broschiert in Heftform Fr. 1.50

Ausführlicher Prospekt auf Verlangen

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER AG · BASEL

ECLOGAE
GEOLOGICAE HELVETIAE

Jährlich zwei Hefte zu ca. Fr. 10.–
(je nach Umfang)

Die Eclogae Geologicae Helvetiae, das wissenschaftliche Publikationsorgan der Schweizerischen Geologischen Gesellschaft, veröffentlichen deutsch, französisch oder englisch abgefaßte Originalabhandlungen ihrer Mitglieder. Neben regionalen schweizerischen und ausländischen Arbeiten enthält die Zeitschrift auch Übersichtsdarstellungen aus den Gebieten der allgemeinen und angewandten Geologie, Stratigraphie, Tektonik und Paläontologie. Die Eclogae Geologicae Helvetiae werden in Jahresbänden zu zwei Heften den Mitgliedern der Gesellschaft gegen einen Jahresbeitrag von Fr. 12.– zugestellt

VERLAG BIRKHÄUSER AG
BASEL

Neuerscheinung:

EDUARD THOMMEN

TASCHENATLAS DER SCHWEIZER FLORA

Mit Berücksichtigung der ausländischen Nachbarschaft
Über 3000 Schwarzweißfiguren mit Angabe der Blütenfarbe

Dieser neue Taschenatlas, ein handliches Bändchen in bequemstem Format, wird allen denen ein wertvolles Hilfsmittel sein, die sich von Berufs wegen, im Schulbetrieb oder aus Liebhaberei mit der reichen Flora der Schweiz und ihrer Nachbargebiete befassen. Er bildet die illustrative Ergänzung zu den im Gebrauch befindlichen Bestimmungsbüchern, deren Benutzung er erheblich erleichtert. Durch Vereinfachung der Darstellung, die mit bescheidenem Aufwand auskommt und dennoch klar bleibt, ist es dem Verfasser gelungen, auf 240 Seiten mehr als 3000 Arten und Formen unterzubringen, ein Anschauungsmaterial, wie es in dieser Vollständigkeit auf so knappem Raum noch nirgends zusammengetragen worden ist. Angaben über die Blütenfarbe ermöglichen es dem Benützer, die Schwarzweißfiguren gegebenenfalls selber zu kolorieren.

XVI + 294 Seiten. Format 18,7 × 11,5 cm. Gewicht 300 g. Schmiegsam in Ganzleinen gebunden, Fr. 12.50.
Zu beziehen durch die Buchhandlungen.

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL